REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**
En **science de la nature et de la vie**
Spécialité : Immunologie et Maladies Infectieuses

Thème :

Etude épidémiologique et bactériologique de la tuberculose pulmonaire dans la wilaye de Médéa

Présenter par :
REBAHI Amina
ABDI Sarah

Soutenue publiquement le : 23 /06 /2017. Devant le jury composé de :

Président : M. BACHENE Mohamed El seddik
Promoteur : Prof. OUMOUNA Mustapha
Co- promoteur : M. NASRI Riad
Examinateur : M. kHAMES Maamer

Année universitaire : 2016-2017

Remerciements

Je remercie Dieu le tout puissant, ***ALLAH*** être suprême, eternel, transcendant, créateur incréé de tout, possesseur de tout,

On remercie ***ALLAH*** qui nous donné la volonté et le courage pour la réalisation de ce travail.

A notre maître. Monsieur le professeur ***OUMOUNA MUSTAPHA***

On a eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et on a trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

On voudra être digne de la confiance que vous nous avez accordée et vous prie, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

On remercie Monsieur ***NASRI Riad*** d'avoir accepté de participer à la réalisation de notre travail

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos profonds respects.

On tient à remercier l'ensemble des membres du jury de soutenance d'avoir accepté de prendre le temps de participer à l'examen de notre travail.

Ces travaux ont été réalisés au niveau du **service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires à Médéa.**

On remercie mille fois l'ensemble des membres l'équipe du service, qui ont soutenu et ainsi contribué au bon déroulement de ce travail. Merci pour vos disponibilités, vos confiances, vos gentillesses.

Nos remerciements s'adressent aussi ***Pr ALI HALASSA. S*** Chargé du Programme National de Lutte Contre la Tuberculose et ***Pr SAHNOUNE .M,*** médecin spécialiste en Pneumologie et Allergie

Vous nous avez accueillis toujours avec bienveillance et simplicité

On remercie également **la direction de la santé et de la population à Médéa**

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos profonds respects.

Et enfin on adresse nos sincère remerciements à nos parents, nos mari et à toutes les personnes qui ont rendu possible la faisabilité de cette étude et qui ont contribué à son élaboration sous quelque forme que ce soit.

Dédicaces

On dédie ce mémoire à:

Nos très chers parents :

Nos mères, *qui ont œuvré pour nos réussites, de par ses amours, ses soutiens, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute ses assistantes et ses présences dans nos vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de nos sentiments et de nos éternelles gratitudes.*

Nos pères, *qui peuvent être fiers et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour nous aider à avancer dans nos vies. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutient permanent venu de vous.*

A nos très chers maris

Merci pour vos soutiens, vos gentillesses sans égal, vos profonds attachements nous ont permis de réussir nos études. Sans vos aides, vos conseils et vos encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A nos frères et sœurs *qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage.*

Merci à tous ceux et toutes celles qui nous ont accompagné et soutenu durant cette année de formation.

Table des matières

- Liste des figures
- Liste des tableaux
- Liste d'abréviation
- Introduction

Partie1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

- Définition
- Epidémiologie de la Tuberculose
- Mode de transmission
- Les facteurs de risque importants pour le développement de la maladie
- Étiologie
- 6.1. Classification
- 6.2. Morphologie
- 6.3. Croissance
- 6.4. Génétique
- 6.5. Sensibilité et résistance aux agents physiques et chimiques
- 6. Le cycle infectieux de *Mycobacterium tuberculosis*
- 6.1. Facteurs nécessaires à l'adhésion et invasion
- 6.2. La physiopathologie
- 6.2.1. Primo infection
- 6.2.2. Induction de la réponse immunitaire adaptative et formation du granulome
- 6.2.2.1. Tuberculose latente
- 6.2.2.2. Tuberculose active
- 7. Aspect clinique
- 7.1. Localisations pulmonaires de la tuberculose
- 7.1.1. La primo-infection tuberculeuse
- 7.1.2. La tuberculose pulmonaire
- 7.1.3. La tuberculose miliaire
- 8. diagnostic
- 8.1. La radiographie du thorax
- 8.2. Les examens bactériologiques des expectorations
- 8.2.1. Choix de prélèvement
- 8.2.2. Examen microscopique direct
- 8.2.3. La culture
- 8.2.3.1. La culture en milieu solide

- 8.2.3.2. La culture en milieu liquide
- 8.3. Méthode de biologie moléculaire
- 8.4. Marqueurs biologiques
- 8.5. Le test cutané tuberculinique
- 8.6. Test IGRA (Interferon Gamma Release Assay)
- 7. Autre développements
- 9. Traitement
- 9.1. Prise en charge
- 9.2. Traitement
- 9.2.1. Chimio prophylaxie
- 9.2.2. Traitement de la tuberculose maladie
- 9.3. Surveillance du traitement
- 9.4. Traitement des rechutes

Partie 2 : partie pratique

- Etude épidémiologie de la tuberculose en Algérie
- Etude bactériologique
- Matériels et méthodes
- Résultat
- discussion
- Conclusion
- Résumé
- bibliographie
- Annexe

Liste des figures :

Figure 1: Bacilles dans les expectorations démontrés par (A) coloration Ziehl-Neelsen par microscopie optique et (B) coloration auramine par microscopie à fluorescence.
Figure 2 : Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire de *M. tuberculosis*
Figure 3 : Colonies de Mycobacterium tuberculosis sur milieu Lowenstein-Jensen.
Figure 4 : génome de *M. tuberculosis*
Figure 5 : Modèle de l'interaction *M. tuberculosis* avec les récepteurs innés des macrophages
Figure 6 : la mise en place du granulome
Figure 7 : les différents types de granulomes
Figure 8 : principales caractéristiques de la tuberculose
Figure 9 : *M. tuberculosis* colorés en rouge dans les expectorations
Figure 10 : Culture de *M. tuberculosis*
Figure 11 : Le tube MGIT 960 à droite contient une croissance Mycobactéries et est fluorescente lorsqu'il est exposé à la lumière UV. En revanche, le tube à gauche ne contient aucunes mycobactéries.
Figure 12 : le développement de traitements de la tuberculose
Figure13 : évolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie (2002-2016)
Figure 14 : incidence de la tuberculose selon les wilayas (2012)
Figure 15 : incidence de la tuberculose selon les wilayas (2011)
Figure 16 : incidence de la tuberculose selon les wilayas (2010)
Figure 17 : Nombre de cas de tuberculose déclarés à Médéa (2000-2012)
Figure 18 : Nombre de cas de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire déclarés à Médéa (2000-2016)
Figure 19 : Répartition des cas de tuberculose par sexe à Médéa (2000-2016)
Figure 20 : Répartition des cas de tuberculose par âge à Médéa (2000-2012)
Figure 21 : Nombre de cas de tuberculose pulmonaire déclarés à Médéa selon les secteurs sanitaires (2000-2012)
Figure 22 : répartition des patients selon l'âge
Figure 23: répartition des patients selon le sexe
Figure 24 : nombre de cas TBM+/TBM- (janvier- avril)
Figure 25 : Répartition des cas selon le mois
Figure 26 : Résultats de l'isolement du genre *Mycobacterium* à partir des expectorations
Figure 27 : nombre de cas des cultures positives et négatives à partir des Ziehl négatifs et positifs

Liste des tableaux :

Le tableau A (annexe I) résume le nombre, les dates et les origines des prélèvements des 280 expectorations

Tableau B : nombre de prélèvement par mois

Tableau C : Distribution des patients tuberculeux en fonction de la tranche d'âge

Tableau D: Résultats de la bactérioscopie à partir des expectorations

Tableau E: Résultats de l'isolement du genre *Mycobacterium* à partir des Expectorations

Tableau F : résultats des cultures positives et négatives à partir des Ziehl négatifs et positifs

Liste d'abréviation

ADN: Deoxyribonucleic acid

AMK: l'amikacine

ARN: Ribonucleic acid

BAAR : des Bacilles Acido-Alcoolo-Résistant

BCG : Bacille Calmette-Guérin

CFP-10: Culture Filtrate Protein 10

CLR: C-Type Lectin Receptors

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CR3 : *Complement* Receptor 3

DCs: dentritique cells

DC-SIGN: Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non

ED: examen direct

EMB: l'ethambutol

ESAT-6: Early Secretory Target Protein 6

FcR: Fc receptors

FQ : fluoroquinolone

IDR : intradermo-réaction ou test de Mantoux

IFNy: Interferon gamma

IGRA: Interferon Gamma Release Assay

IL-8: l'interleukine-8

INH : l'isoniazide

Integrin

ITL : tuberculeuse latente

L T γδ : les lymphocytes T γδ

LAM : LipoArabinoMannan

LCR : liquide céphalo rachidienne

LM : LipoMannan

LT CD4+ : Les lymphocytes T CD4

LTCD8+: Les lymphocytes T CD8

MDR: multi drug resistance

MR: mannose receptors

MTB: Mycobacterium tuberculosis

NK: natural killer

NOD: nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors

OMS : organisation mondiale de la santé

PCR: polymerase chain reaction

PE: the proline-glutamic acid

PIM : Phosphatidyl Innositol Mannoside

PIT : La primo-infection tuberculeuse

PPE: the proline-proline-glutamic acid

PRR: Pattern Recognition Receptors

PZA: pyrazinamide

RD1: Region of Difference 1

RIF: rifampicine

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

SR: Scavenger receptors

STP : la streptomycine

T : la thioacetazone

TB: la tuberculose

TCT: test cutané tuberculinique

TEP: la tuberculose extra pulmonaire

TLR: Toll-like receptors

T-MR: tuberculose multi résistante

TNF: tumor necrosis factor

TP : la tuberculose pulmonaire

TPM+ : tuberculose pulmonaire à microscope positive

TPM- : tuberculose pulmonaire à microscope négative

UV : ultrat violet

VIH : le virus de l'immunodéficience humaine

XDR: extensively drug-resistance

Résumé :

Malgré l'efficacité actuelle de la chimiothérapie anti bacillaire, la tuberculose continue à poser des problèmes. L'objectif principal de notre travail est l'évaluation du profil

épidémiologique de la tuberculose dans la région de Médéa, Secondairement, étudier la caractérisation des patients tuberculeux à travers une étude réalisée sur 280 patients.

La première partie de ce travail porte sur l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie. Les données épidémiologiques collectées sur une période entre 2000 et 2016. Cette étude s'effectuée permettent de mieux comprendre la situation épidémique de la tuberculose dans les zones géographiques étudiées et de disposer ainsi de données récentes.

Ce travail a par ailleurs permis d'évaluer le nombre de nouveau cas de tuberculose pulmonaire dans la région de Médéa. Par une étude de 3 mois allant du 1er Janvier 2017 au 05 Avril 2017 au niveau du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires à Médéa.

La recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants s'effectué par microscopie après coloration de Zieh-Neelsen, et la mise en culture sur milieu Löwenstein-Jensen constituent les méthodes de référence qu'on a employée pour le diagnostic microbiologique

Etude épidémiologiques à révélé :

- Une diminution constante de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse en Algérie et à Médéa.
- La tuberculose est plus fréquente chez les jeunes âgés entre 20 et 44 ans avec une prédominance féminine

L'étude que nous avons mené sur la période 1 janvier 2017 à 5 avril 2017 nous a permis de mettre en évidence de 28 cas de tuberculose pulmonaire, avec une prédominance est observée chez les femmes (53.57%) que chez les hommes (46.43%). la tranche d'âge la plus touchée et celle de 21ans à 40 ans avec 42.85%.

La baisse générale de l'incidence des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse est liée à une amélioration considérable de la prise en charge des malades pendant leur traitement et à la meilleure formation et sensibilisation du personnel médical devenu plus concerné par la guérison des malades.

La confirmation bactériologique devient un élément essentiel pour le contrôle de la maladie. Elle reste un outil de base pour l'orientation du biologiste.

ملخص

على الرغم من الفعالية الحالية للعلاج الكيميائي لمكافحة العصيات، لا يزال السل يسبب المشاكل. والهدف الرئيسي من عملنا هو تقييم للوضع الوبائي لمرض السل في منطقة المدية ، ودراسة خصائص مرضى السل من خلال دراسة أجريت على 280 مريضا.

يهدف الجزء الأول من هذا العمل على تقييم الوضع الوبائي لمرض السل في الجزائر. البيانات تم جمعها

بين عامي 2000 و 2016. أيضا قمنا بتقييم عدد الحالات الجديدة لمرض السل الرئوي في منطقة المدية.لمدة ثلاثة أشهر من 1 يناير 2017 و 5 أبريل عام 2017 على مستوى قسم مكافحة السل والأمراض التنفسية في المدية.

: نتائج الدراسة

- .انخفاض مستمر في معدل الإصابة بالسل الرئوي في الجزائر وولاية المدية
- انتشار السل أكثر بين الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 44 عاما مع هيمنة الإناث

الدراسة التي أجريناها خلال الفترة 1 يناير 2017 إلى 5 أبريل 2017 قد سمحت لنا بالكشف على 28 حالة من مرض السل الرئوي، اغلب الحالات نساء (53.57٪) و الرجال (46.43٪). الفئة العمرية ألكثر تضررا من 21 سنة إلى 40 .سنة بنسبة 42.85٪

يرتبط الانخفاض العام في معدل الإصابة بالسل الرئوي المعدي إلى تحسن كبير في إدارة المرضى أثناء العلاج ووعي .العاملين في المجال الطبي

.التأكيد البكتريولوجي عنصرا أساسيا للسيطرة على المرض. ويعتبر أداة أساسية لتوجيه عالم الأحياء

.

Summary :

Despite the current effectiveness of anti-bacillary chemotherapy, tuberculosis continues to present problems. The main objective of our work is the evaluation of the epidemiological profile of tuberculosis in the Medea region. Secondly, study the characterization of tuberculosis patients through a study carried out on 280 patients.

The first part of this work concerns the epidemiology of tuberculosis in Algeria. The epidemiological data collected over a period between 2000 and 2016.

This work also made it possible to assess the number of new cases of pulmonary tuberculosis in the Medea region. Through a 3-month study from January 1, 2017 to April 5, 2017, at the level of the tuberculosis and respiratory diseases control service in Médéa

The search for acid-resistant bacilli was carried out by microscopy after Zieh-Neelsen staining, and cultivation on Löwenstein-Jensen medium constituted the reference methods used for the microbiological diagnosis

Epidemiological study revealed:

• A constant decrease in the incidence of contagious pulmonary tuberculosis in Algeria and Medea.

• Tuberculosis is more prevalent among young people between the ages of 20 and 44 with a female predominance

The study we carried out over the period 1 January 2017 to 5 April 2017 revealed 28 cases of pulmonary tuberculosis, with a predominance among women (53.57%) and men (46.43%). the most affected age group and that of 21 years to 40 years with 42.85%.

The general decline in the incidence of contagious pulmonary tuberculosis is linked to a considerable improvement in the care of patients during their treatment and to the better training and awareness of the medical personnel who have become more concerned with the cure of the patients.

The bacteriological confirmation becomes an essential element for the control of the disease. It remains a basic tool for guidance of the biologist.

Introduction :

La tuberculose a été décrite depuis Hippocrate sous le terme grec de «*phtisis*», avec une connotation de dépérissement progressif des malades qui en étaient atteints. Aristote avait soupçonné sa nature contagieuse, observant «l'air pernicieux» et «la production de maladies». Entre 2000 et 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que près d'un milliard de personnes seront nouvellement infectées par le bacille tuberculeux dont 35 millions mourront de la maladie si aucune amélioration n'est apportée dans le contrôle de cettinfection. De plus, la co-infection TB/VIH et l'apparition de tuberculose multirésistante compliquent encore la gestion de la maladie ce qui constitue un réel problème de santé publique au niveau mondial. (WHO Global Tuberculosis Report 2015)

Aujourd'hui, la tuberculose demeure un problème majeur de santé publique**.** Elle est l'une des causes infectieuses de mortalité et de morbidité importantes observées dans les pays en développement. La tuberculose est la 10ème cause de décès dans le monde. En 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,8 million en sont mortes. L'incidence de la tuberculose a baissé en moyenne de 1,5% par an depuis 2000. Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2015, il y a eu le plus grand nombre de cas en Asie, avec 61% des nouveaux cas, suivie de l'Afrique, avec 26% des nouveaux cas.

En Algérie l'incidence de la tuberculose en 2016 est estimée à 56 cas pour 100000 habitants et 23 889 cas de tuberculoses toutes formes confondues ont été notifiés dont 35.6% (7964 cas) de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+). (WHO Global Tuberculosis Report 2015)

La tuberculose pulmonaire est l'infection des poumons due à des bactéries appartenant au genre Mycobactérium. Elle affecte habituellement les poumons mais peut toucher d'autres organes. La tuberculose est une maladie contagieuse, à transmission essentiellement interhumaine et l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente des localisations et représente la source habituelle de transmission. (Golub et *al*., 2006)

Le diagnostic de certitude de la tuberculose reste la positivité des cultures.

Récemment, d'autres outils ont été développés comme la biologie moléculaire avec la mise en évidence de l'ADN mycobactérien ou des tests indirects comme le dosage de l'interféron gamma (Quantiféron®) qui a montré son intérêt dans le diagnostic de la tuberculose latente.

Même si la tuberculose représente la 10ème grande cause de décès dans les pays à revenu faible et intermédiaire, elle reste une maladie curable dans la majorité des cas. En utilisant des associations de médicaments (streptomycine (SM), isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (EMB) et pyrazinamide (PZA), près de 90% des patients qui ont une tuberculose

sensible aux antituberculeux peuvent être guéris en six mois. Le traitement de la tuberculose résistante aux antibiotiques nécessite des schémas de traitement plus longs, avec des médicaments dits de seconde ligne qui sont plus coûteux, moins efficaces, moins bien tolérés et les taux de guérison sont donc plus faibles. (Antoun et *al*., 2011)

Les objectifs de ce travail est d'évaluer un bilan de la situation épidémiologique de la tuberculose chez l'homme et étudier le profil bactériologique de la tuberculose pulmonaire à travers une étude réalisée sur 280 patients.

Dans un premier temps, on va présenter un bilan de la situation épidémiologique en Algérie et précisément dans la wilaya de Médéa, afin de situer le contexte et de permettre la comparaison avec les résultats de l'étude qui seront présentés dans un deuxième temps. Ceci en collaboration avec le service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires à Médéa.

L'analyse statistique réalisé grâce au logiciel prisme version 7 et excel. On a retenu un seuil de significativité $p < 0.05$

Enfin, nous discuterons les résultats et difficultés rencontrées dans la gestion de la tuberculose pulmonaire et élargirons les réflexions sur la problématique de la tuberculose dans le passé, à l'heure actuelle et dans le futur.

Généralité

1. La tuberculose

La tuberculose (TB), une affection remontant à l'antiquité, est importante au niveau mondial tant chez l'homme que chez l'animal. le bacille tuberculeux infecte deux milliards de personnes, soit approximativement un tiers de la population mondiale, La TB est une des causes principales de décès lié à des maladies infectieuses au niveau mondial. 1,5 million à 2 millions de personnes décèdent chaque année des suites de la TB. Quatre-vingt-dix pour cent des cas surviennent dans les pays en développement. (Lobue et *al*,. 2010)

Le genre Mycobacterium comporte différentes espèces qui provoquent la maladie TB chez l'homme et chez d'autres espèces animales. Le complexe *Mycobacterium tuberculosis* comporte *M. tuberculosis, M. cannettii, M. africanum, M. bovis, M. pinnipedii, M. caprae et M. microti.* (Lobue et *al*,. 2010)

Chez l'homme, la TB est une maladie pulmonaire systémique provoquée par les espèces du complexe Mycobacterium et principalement par *M. tuberculosis*, bactérie intracellulaire facultative à croissance lente. Elle atteint principalement les poumons et se propage par des gouttelettes exhalées qui diffusent dans l'air d'une personne malade à une personne saine. Un seul bacille inhalé suffit à établir l'infection. Cependant, cela ne provoque pas nécessairement la maladie, un tiers de la population mondiale est infecté de façon latente par *M. tuberculosis*, représentant ainsi un immense réservoir du pathogène. Chez 5 à 10% des porteurs sains, il se produit une réactivation de la forme latente vers la forme active de la maladie, entrainant ainsi des dommages au niveau des poumons, ces personnes deviennent alors contagieuses. Eventuellement l'infection peut disséminer vers d'autres organes. Les raisons de la réactivation, outre la co_infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou certaines thérapies immunosuppressives, sont sans doute nombreuses et restent encore assez méconnues. (Dye et Williams, 2010)

2. Epidémiologie

La tuberculose représente aujourd'hui encore à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique. Le dernier rapport de l'OMS sur la tuberculose paru en 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,4 million sont mortes dont 0,4 million étaient des cas de co-infection *M. tuberculosis*/VIH. Plus de 95% des décès par tuberculose se produisent dans les pays à revenu faible et intermédiaire, et la maladie est l'une des 5 principales causes de décès chez les femmes âgées de 15 à 44 ans.

Le plus grand nombre de nouveaux cas de tuberculose a été enregistré en Asie avec 61% des nouveaux cas, suivie de l'Afrique, avec 26% des nouveaux cas.

En 2015, un million d'enfants sont tombés malades de la tuberculose et 170 000 enfants sont morts de la tuberculose.

À l'échelle mondiale, en 2015, 480 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante (T-MR).

L'incidence de la tuberculose a baissé en moyenne de 1,5% par an depuis 2000.

(OMS, 2015) (who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/)

A la même année. L'Afrique représente 2.72 million de nouveaux cas dont 834 mille (70.3%) étaient des cas de co-infection *M. tuberculosis*/VIH. (IPA 2017)

3. Modes de transmission

La tuberculose est une maladie contagieuse, due au bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*). Cet agent infectieux est transmis par voie aérienne, via des gouttelettes contaminées par la bactérie en suspension dans l'air provenant des malades. L'inhalation d'un petit nombre de gouttelettes contaminées suffit à infecter un individu. Une personne tuberculeuse non traitée peut infecter de 10 à 15 personnes en moyenne chaque année. Les déplacements de population (voyageurs, réfugiés, sans-abri des pays industrialisés) ont largement contribué ces 40 dernières années à la dissémination de la maladie sur la planète. (Seijeoung, 2001)

La tuberculose ne se transmet pas via les aliments ou des objets utilisés par les patients tuberculeux (couverts, verres, literie, etc.) mais bien via les gouttelettes de salive qu'ils projettent dans l'air.

Au stade de l'infection tuberculeuse latente , il n'y a pas de risque de contamination.

D'autres types de transmission, plus rares, sont possibles:

- ✓ la transmission peut avoir lieu par injection accidentelle ou par l'intermédiaire d'une plaie en contact avec des BK, plus particulièrement chez les professionnels de laboratoire qui manipulent des échantillons contaminés.
- ✓ la transmission de bacilles tuberculeux via le lait d'une vache atteinte de tuberculose était possible dans le temps, mais cette situation est devenue rare depuis l'instauration de contrôles vétérinaires réguliers et l'obligation de stériliser le lait. De manière exceptionnelle, la tuberculose peut également se transmettre d'un animal atteint de tuberculose pulmonaire vers l'homme par voie aérienne.
- ✓ les bacilles tuberculeux peuvent exceptionnellement être transmis de la mère à l'enfant pendant la grossesse via le placenta, lors de l'accouchement ou rapidement après la naissance. On parle alors de tuberculose congénitale. (Grzybowskis *et al*, 1975)

4. Les facteurs de risque importants pour le développement de la maladie

La pauvreté et la surpopulation font partie des principaux facteurs de risque. En effet, la malnutrition et des conditions de vie insalubres qui leur sont liées sont propices au développement de la maladie. En effet, la malnutrition cause une diminution de l'efficacité des défenses immunitaires et il a été observé une forte prévalence de maladies infectieuses chez les personnes souffrant de malnutrition. (Cegielski et Mcmurray, 2004)

L'épidémie de l'infection par le VIH fait également partie des causes principales de développement de tuberculose, en raison de l'affaiblissement de son système immunitaire, une personne VIH-positive est hautement plus susceptible de développer la tuberculose qu'une personne séronégative. (TUBERCULOSIS. WHO Global TuberculosisReport 2015).

D'autres facteurs émergents, comme le tabac, l'alcool et la consommation de drogues, sont également liés à une susceptibilité accrue à la tuberculose. Ainsi être exposé à la pollution de l'air, altère les fonctions immunitaires au niveau des poumons, en inhibant les fonctions des macrophages et des lymphocytes, mais provoque aussi un stress oxydatif qui diminue la capacité à contrôler une infection et détruit des tissus importants pour la clairance des pathogènes. (Pai et *al.,* 2007) (Zaridze *et al., 2009)* (Gajalakshmi et *al.,* 2003)

L'affaiblissement local ou systémique du système immunitaire causé par le cancer et par les chimiothérapies anti-cancéreuses augmente également le risque de développer une tuberculose. (Paiet *al.,* 2007)

Dès le 18ème siècle, l'observation de la variabilité inter-individuelle dans le devenir de l'infection par *M. tuberculosis* et le fait que plusieurs cas de tuberculose apparaissaient au sein d'une même famille ont mis sur la voie de causes héréditaires dans le développement de la tuberculose. Depuis, le développement d'outils d'analyses adaptés a permis d'identifier des loci impliqués dans la susceptibilité à l'infection, comme par exemple le locus de la région chromosomique 8q12-q13 qui confère une prédisposition à la tuberculose pulmonaire.
(Elbaghdadi et *al.,* 2006)

Il a également été montré une différence de susceptibilité entre les hommes et les femmes .En effet, les femmes représentent seulement 35% de la totalité des cas de tuberculose dans le monde, et cette répartition est retrouvée dans toutes les régions du monde. Cette différence de susceptibilité entre les hommes et les femmes, pouvant être due, au taux d'hormones stéroïdiennes. Notamment, les oestrogènes potentialisent l'activation des macrophages, le manque d'androgène augmente le nombre de lymphocytes T et favorise leur prolifération suite à la reconnaissance d'un antigène. **(**Roden et *al.,* 2004)

De plus en plus d'études montrent que le diabète est un facteur de risque majeur pour la susceptibilité à l'infection par *M. tuberculosis*. En effet, l'incidence de la tuberculose chez les personnes diabétiques est très importante, et le taux d'échec du traitement anti-tuberculeux chez ces patients est particulièrement élevé. Les effets du diabète sur la susceptibilité à l'infection sont d'une part directement liés à l'hyperglycémie et à l'insulinopénie. D'autre part, le diabète affecte les fonctions des macrophages, comme le chimiotaxisme, la phagocytose ou la présentation des antigènes et des lymphocytes, comme la production de cytokines ou la prolifération. L'altération de ces fonctions empêche un contrôle efficace du bacille et permet ainsi le développement de la maladie. De plus, le traitement antituberculeux et le traitement contre le diabète peuvent interférer négativement, aggravant ainsi les deux maladies. **(**Dooley et Chaisson, 2009)

5. Etiologie

5.1. Classification

Les mycobactéries sont des bacilles appartenant à l'ordre des *Actinomycetales*, à la famille des *Mycobacteriacae*, qui ne comprend qu'un seul genre, le genre *Mycobacterium*, lequel comporte plus de cent-quarante espèces.

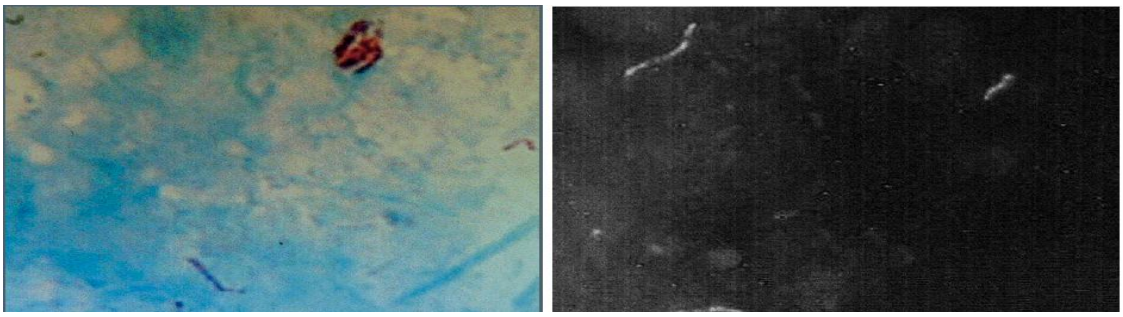
Plusieurs classifications des mycobactéries existent. Parmi celles-ci, une classification basée sur le pouvoir pathogène est régulièrement utilisée. Ainsi, les mycobactéries sont divisées en trois groupes :

- les bacilles tuberculeux représentés par le « complexe *M. tuberculosis* » incluant différentes espèces tuberculeuses comme *M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. microti, M. caprae, M. canetti, M. pinnipedi* ;
- les bacilles non tuberculeux : notamment *M.avium paratuberculosis* responsable de la paratuberculose, mais aussi toutes les mycobactéries opportunistes à l'origine de formes peu ou pas contagieuses et souvent bénignes (*M. intracellulare, M. fortuitum, M. gordonae, M. kansasii…)* et les mycobactéries saprophytes non pathogènes retrouvées au niveau des sols, de la végétation, de l'eau, des poussières, de la peau, des muqueuses, du tube digestif…(*M. flavescens, M. gastri, M. phlei, M. terrae*).
- le bacille de la lèpre *M. leprae* aussi appelé bacille de Hansen, qui infecte l'homme et dont le modèle d'étude est le tatou à neuf bandes (*Dasypus novemcinctus*), seule espèce animale réceptive à cette mycobactérie. **(**Rojas-Espinosa et Lovik, 2001)

5.2. Morphologie

M.tuberculosis est un bacille aérobie strict, immobile sans capsule et sans spore. Après coloration de ZIEHL-NEELSEN (fuchsine phéniquée à chaud, décoloration par acide-alcool,

recoloration par le bleu de méthylène), il apparaît comme un bacille rose de 0,2 à 0,3 micron de large sur 3 à 5 microns de long, légèrement incurvé, à extrémités arrondies.



(A) (B)

Figure 1 : Bacilles dans les expectorations démontrés par (A) coloration Ziehl-Neelsen par microscopie optique et (B) coloration auramine par microscopie à fluorescence. (Grange, 2009)

Les bactéries répondent positivement à la coloration de Gram bien que l'architecture de leur paroi cellulaire soit proche de celle des Gram négatifs. L'enveloppe des mycobactéries est caractérisée par une teneur élevée en lipides. . Parmi ces lipides, les acides mycoliques confèrent aux mycobactéries une particularité de coloration dénommée acido-alcoolo résistance qui permet de les différencier de la majorité des autres bactéries lors de la coloration de ZiehlNeelsen, coloration à la base du test diagnostic le plus couramment utilisé pour mettre en évidence une tuberculose. (Grange, 2009)

L'enveloppe mycobactérienne est une structure complexe au rôle prépondérant dans la physiologie de *M. tuberculosis.* Sa fonction première en tant que barrière face à son environnement rend l'accessibilité des antibiotiques à leurs cibles potentielles ainsi que l'altération par les mécanismes de défenses de l'hôte difficiles. (Daffe, 1996)

L'enveloppe est constituée, depuis le cytoplasme vers l'extérieur, d'une membrane plasmique caractérisée par une bicouche lipidique principalement composée de phospholipides et de protéines, semblable aux membranes plasmiques d'autres organismes vivants. **(**Riley, 2006)

Un espace périplasmique sépare la membrane plasmique, organisé en trois couches superposées. Une première couche est constituée de peptidoglycane. Le peptidoglycane est lié covalemment à la deuxième couche, l'arabinogalactane. La dernière couche est quant à elle composée d'acides mycoliques, acides gras à très longues chaînes α-ramifiés et β-hydroxylés, liés aussi covalemment à l'arabinogalactane**. (**Riley, 2006)

L'enveloppe mycobactérienne constitue une excellente protection contre les molécules toxiques sécrétées par l'hôte et certains de ses composants comme les LM, LAM et les PIM sont reconnus par les récepteurs de l'immunité innée Cette reconnaissance est essentielle pour

l'initiation de la réponse immunitaire, mais *M. tuberculosis* est aussi capable de moduler cette réponse pour favoriser sa survie et ainsi perpétrer son cycle infectieux. (Neyrolles et Guilhot, 2011; Quesniaux *et al.*, 2004b).

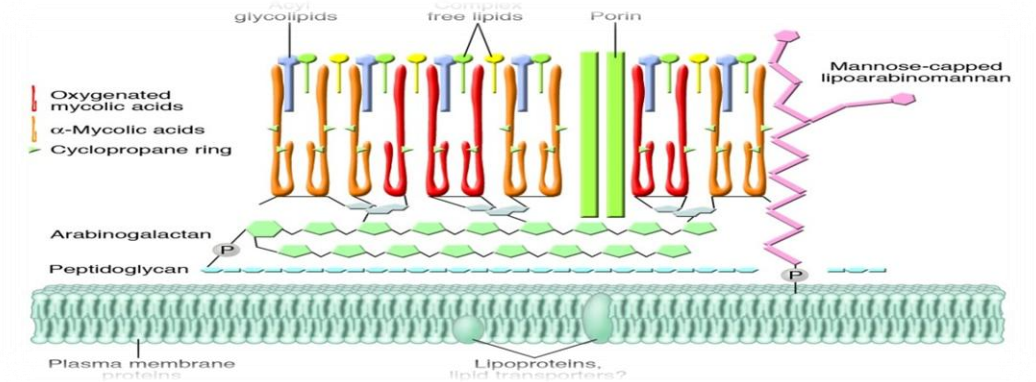


Figure 2: Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire de M. tuberculosis. **(**Riley, 2006)

5.3. Croissance

Les bacilles tuberculeux ne sont pas capables d'assurer leur croissance sur des milieux bactériologiques usuels .Ils nécessitent des milieux très enrichis. Le plus employé est un milieu à l'œuf, le milieu de LOEWENSTEIN-JENSEN. Sur ce milieu il donne des colonies de teinte crème-beige, sèches, à surface rugueuse, en chou-fleur, tout à fait caractéristiques. Ce sont des bactéries aérobies dont la culture est lente, les colonies n'apparaissent qu'en 21 jours en moyenne et le temps de division de *M.tuberculosis* est 20 heures. (Grange, 2009)



Figure 3 : Colonies de Mycobacterium tuberculosis sur milieu Lowenstein-Jensen. (Grange, 2009)

5.4. Génétique

Le génome de Mycobacterium tuberculosis a été entièrement séquencé en 1998. Elle *contient environ 4000 gènes*. Plus de 200 gènes sont annotés comme enzymes codant pour la plupart pour des enzymes impliquées dans la lipogenèse. Une autre caractéristique inhabituelle du génome de M. tuberculosis est la présence de familles PE et PPE de protéines riches en glycine. Ces familles de protéines ont respectivement une longueur d'environ 110 et

180 acides aminés. Les 172 gènes, 104 de la classe PE et 68 de la variété PPE, comprennent plus de 4% des gènes de M. tuberculosis. (Smith, 2003)

Un gène particulier semble essentiel au pouvoir pathogène chez l'Homme, gène absent chez le BCG et Mycobacterium microti. Il s'agit d'un gène codant une protéine ESAT-6, sécrétée par la bactérie et déclenchant une forte production d'IFN-Gamma. (Smith, 2003) ainsi, le gène *LpsA* codant pour une enzyme du métabolisme des lipopeptides, est central pour la virulence de *M. tuberculosis* (Sander *et al.*,2004)

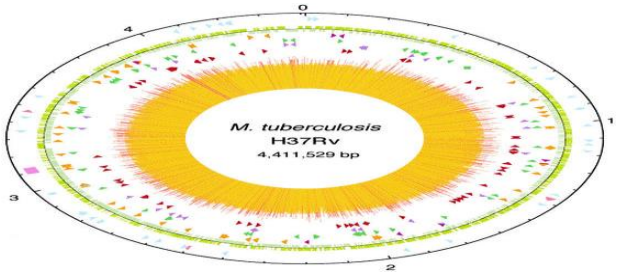


Figure 4 : génome de M. tuberculosis. (Smith, 2003)

5.5. Sensibilité et résistance aux agents physiques et chimiques

Les mycobactéries sont classées parmi les bactéries pathogènes non sporulées les plus thermorésistantes. Elles sont détruites à la chaleur humide en 30 minutes à 65°C, 10 minutes à 72°C ou 2 minutes à 100°C.Les bacilles tuberculeux sont sensibles à la lumière solaire, aux rayons Ultra-Violets (UV) et aux radiations ionisantes. (Grange, 2009)

Les mycobactéries sont résistantes à la plupart des désinfectants usuels, aux alcools et aux acides. Cependant, elles sont généralement sensibles aux désinfectants chlorés, iodés, formolés et crésolés. En effet, le bacille tuberculeux peut être détruit par le phénol à 2%, le crésol à 3% pendant 4 heures, alors qu'il est détruit par la teinture d'iode en 5 minutes. (Grange, 2009)

6. Le cycle infectieux de *Mycobacterium tuberculosis*

6.1. Facteurs nécessaires à l'adhésion et l'invasion

A l'inverse des autres bactéries pathogènes qui présentent à leur surface des molécules anti-phagocytaires, *M. tuberculosis* utilise une série de récepteurs (récepteurs du mannose, du complément de type 3 (CR3) et du fragment Fc des immunoglobulines) de la surface cellulaire pour faciliter son entrée dans le macrophage. **(**Chieppa et *al.*, 2003)

Une glycoprotéine «surfactant protéine A» localisée sur la surface alvéolaire, augmenterait l'adhésion et l'attachement de *M. tuberculosis* par l'augmentation de l'activité du récepteur mannose. Mais il y aurait aussi une «surfactant protéine D» qui inhiberait la phagocytose. **(**Jo, 2008). Les récepteurs humains toll-like 2 (TLR2) joueraient aussi un rôle important dans l'adhésion. **(**Chieppa et *al.*, 2003)

Enfin *M. tuberculosis* pénétrerait dans les cellules dendritiques, qui disséminent dans l'organisme, par l'intermédiaire de récepteurs de surface DC-SIGN. Les cellules denditriques expriment aussi le récepteur du complément CR3 et le récepteur du mannose. (Tailleux et *a*l., 2003)

6.2. La physiopathologie

Lors de la primo-infection par le bacille tuberculeux, les défenses immunitaires de l'hôte immunocompétent permettent de contenir l'infection et d'empêcher la maladie de se déclarer dans la majorité des cas. L'infection peut ainsi demeurer sous forme latente pendant des années et il est possible qu'une fraction des personnes exposées élimine naturellement le bacille, sans développer de réponse immunitaire adaptative. Cependant, dans 5 à 10% des cas, il se produit une réactivation de l'infection, menant à une tuberculose active, et à un état contagieux. **(**O'garra et *al.,* 2013)

L'infection par *M. tuberculosis* débute par l'inhalation de gouttelettes aéroportées contenant quelques bacilles. Dans les poumons, les mycobactéries sont phagocytées par les macrophages alvéolaires. La réponse pro-inflammatoire locale qui se met alors en place provoque le recrutement de cellules mononuclées des vaisseaux sanguins environnants, qui forment une structure entourant le macrophage infecté, le granulome .L'infection est alors contenue, *M. tuberculosis* étant confiné à l'intérieur de ces structures, sans pour autant être éradiqué. Il se met en place un équilibre entre la survie de la mycobactérie et les défenses immunitaires de l'hôte, qui peut durer toute la vie de l'hôte. **(**Ernst, 2012)

Lors de la réactivation de l'infection, des lésions caséeuses se forment au niveau du granulome, dans lesquelles les bactéries se répliquent activement. Le patient est alors contagieux et les bactéries peuvent disséminer vers d'autres organes. **(**Ernst, 2012)

6.2.1. Infection par inhalation - la primo-infection -:

Dans les alvéoles pulmonaires, *M. tuberculosis* est principalement reconnu et phagocyté par les macrophages alvéolaires. La reconnaissance a lieu *via* différents récepteurs, tels que le récepteur au complément 3 (CR3) ou les PRR (Pattern Recognition Receptors) reconnaissent des motifs antigéniques bactériens. L'activation de ces différents récepteurs peut avoir un effet activateur sur le macrophage, provoquant la production de molécules antimicrobiennes, chimiokines et cytokines, ou au contraire un effet inhibiteur, permettant l'entrée silencieuse du bacille dans la cellule. **(**Jo, 2008)

L'entrée du bacille par le CR3 nécessite tout d'abord l'activation du complément par des protéines de surface des mycobactéries ou des protéines sécrétées, le complément activé est alors reconnu par le CR3. Les autres récepteurs PRR provoquent l'activation d'une réponse

immunitaire et la phagocytose de la bactérie .Certains de ces récepteurs sont situés à la surface membranaire des cellules, tels que les récepteurs de la famille Toll(TLR pour « Toll like receptor »), les lectines de type C (CLR pour « C-type lectine receptor »), les récepteurs à la partie constante des immunoglobulines (FcR), et les récepteurs « scavengers » (SR). Il existe également des récepteurs solubles, sécrétés dans le milieu extérieur, tels que les collectines et les pentraxines. Enfin, on retrouve des PRR intracellulaires, qui peuvent être des TLR, des CLR ou des récepteurs de la famille NOD (NLR). **(**Jo, 2008)

La reconnaissance par les TLR est cruciale pour l'initiation et la coordination de la réponse immunitaire innée. TLR-2, 4 et 9 sont principalement impliqués dans l'interaction avec *M. tuberculosis*. **(**Jo, 2008) Parmi les CLR, on retrouve le récepteur au mannose (MR) et le récepteur DC-SIGN. La liaison au MR mène à la phagocytose et est associée à une réponse anti-inflammatoire, en faveur de l'infection, car l'entrée du bacille dans le macrophage par ce récepteur permet sa réplication. DC-SIGN favorise l'entrée du bacille dans les cellules dendritiques, qui migrent alors jusqu'aux organes lymphoïdes pour la transition vers l'immunité acquise. **(**Chieppa et *al.*, 2003 ; Tailleux et *a*l., 2003) (Figure 5)

Après la phagocytose, il se produit une induction de la production de molécules inflammatoires, recrutant de nouveaux effecteurs cellulaires. Les macrophages produisent de l'interleukine-8 (IL-8), qui recrute les neutrophiles au site de l'infection et des chimiokines qui provoquent la migration depuis les vaisseaux sanguins environnants de monocytes, qui vont se différencier en macrophages. Les lymphocytes « natural killer » (NK) présents sur le site de l'infection reconnaissent et éliminent les cellules infectées et activent les fonctions effectrices des macrophages. **(**Russell, 2006)

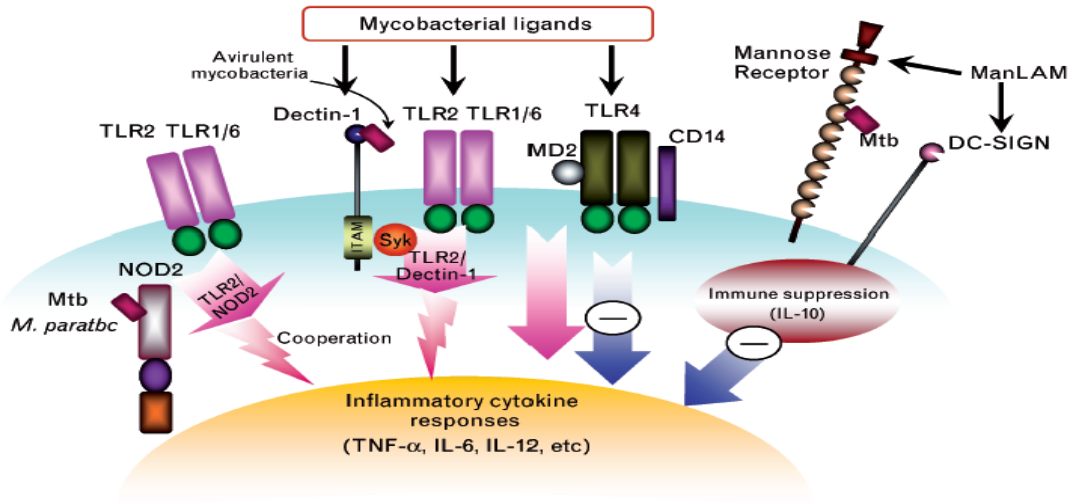


Figure 5 : Modèle de l'interaction de *M. tuberculosis* avec les récepteurs innés des macrophages **(**Jo, 2008)

6.2.2. Induction de la réponse immunitaire adaptative et formation du granulome :

6.2.2.1. Tuberculose latente :

Dans la majorité des cas, la réponse innée ne suffit pas à contrôler l'infection. Lorsque les cellules dendritiques ont phagocyté un élément étranger, elles migrent vers les ganglions lymphatiques locaux afin de présenter les antigènes aux lymphocytes naïfs et permettre le développement de la réponse adaptative. Dans ce cas, le bacille ne se réplique pas. **(**Kaufmann, 2001)

Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes mycobactériens portés par des cellules présentatrices, telles que les cellules dendritiques. Les peptides antigéniques sont présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I et II, tandis que les antigènes lipidiques sont présentés par les molécules de type CD1. Les lymphocytes T CD4, reconnaissant les antigènes présentés par les molécules du CMHII que l'on retrouve au niveau des vacuoles, des phagosomes et des vésicules endocytiques, sont donc les principaux lymphocytes activés lors de l'infection par *M. tuberculosis*. Les lymphocytes T CD8 reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du CMHI, qui se forment dans le réticulum endoplasmqiue des cellules, et les lipides présentés par les molécules CD1. Les lymphocytes T γδ peuvent reconnaitre des antigènes non protéiques sans le recours de cellules présentatrices. **(**Kaufmann, 2001)

Dans les organes lymphoïdes secondaires, l'interaction des DCs avec des lymphocytes T naïfs via le CMH II entraîne leur activation en LT effecteurs CD4+. Il existe deux sous populations de LT CD4+ effecteurs classiquement définies. Les LTsCD4+ Th1 sont des cellules impliquées dans une réponse pro-inflammatoire et essentielles à la réponse immunitaire contre *M. tuberculosis*. Elles sécrètent de l'IFN-γ ainsi que du TNFα, qui ont principalement une action synergique sur l'activation des mécanismes microbicides des macrophages des perforines et granzymes qui provoquent la lyse des cellules et la destruction des bactéries intracellulaires. Seconde sous-population de LT CD4+, dite Th2, est impliquée dans une réponse anti-inflammatoire et régule aussi la réponse immunitaire à médiation humorale. Cette sous population est généralement décrite comme n'étant pas impliquée dans l'immunité anti tuberculeuse. La réponse immunitaire CD4+ est dépendante de la sécrétion d'Il-12 par les DCs. Cette cytokine est impliquée dans la différentiation des LT CD4+ en Th1 et Th17. **(**Kaufmann, 2001)

Les LT CD4+ Th17 sont des cellules pro-inflammatoires impliquées dans les étapes précoces de la réponse immunitaire adaptative à *M. tuberculosis* et dont la sécrétion d'Il-17 s'avèrerait être essentielle à la formation des granulomes pulmonaire. **(**Wang, 2016)

Les DCs activent des LT CD8+, cellules cytolytiques. le rôle de ces cellules est dans la sécrétion de cytokines activatrices des macrophages (TNFα, IFN-γ) et dans la mort des cellules infectées par cytotoxicité. **(**Burmester et Pezzutto, 2000)

Beaucoup moins étudiés jusqu'alors, les lymphocytes B sont depuis peu suspectés de jouer un rôle dans le façonnement de l'immunité antituberculeuse. En effet, leur présence dans les poumons de patients atteints de tuberculose, et plus précisément au niveau des granulomes, laissent à penser qu'ils jouent un rôle dans le contrôle de l'infection. (Williams et *a.*, 2004)

L'ensemble de ces cellules participe à la formation complète du granulome. Cette structure adopte ensuite une architecture organisée et stratifiée : les macrophages infectés par *M. tuberculosis*, localisés au centre du granulome, sont entourés de cellules géantes multinucléées issues de la fusion de plusieurs macrophages puis de macrophages riches en gouttelettes lipidiques. Une couche de lymphocytes, majoritairement des lymphocytes T, associée à une gaine fibreuse délimite la périphérie du granulome. **(**Russell, 2006)

Au centre du granulome, l'intervention des cellules du système immunitaire va provoquer la nécrose des macrophages infectés, entraînant ainsi la formation d'un centre nécrotique caractéristique, le caséum. **(**Russell, 2006)

A un stade plus tardif, le granulome développe une gaine fibreuse plus marquée et le nombre de vaisseaux sanguins qui pénètrent la structure diminue considérablement ; le centre du granulome devient alors hypoxique. Dans ce granulome caséeux, les bactéries peuvent persister pendant de nombreuses années. On parle alors de **tuberculose latente**

Granulome non nécrotique, retrouvé dans les tuberculoses actives, constitué de macrophages et de lymphocytes. Les bacilles sont intracellulaires. **(**Russell, 2006)

Jusqu'alors, cette organisation cellulaire était considérée comme principalement bénéfique à l'hôte. En effet, la fonction principale du granulome est de contenir l'infection, et de ce fait instaurer une phase de latence au cours de laquelle la balance entre la réponse immunitaire et la multiplication bactérienne est à L'équilibre et peut durer plusieurs années. L'absence de cette organisation cellulaire entrainerait donc une plus grande prolifération et dissémination des mycobactéries dans l'organisme, laissant penser un avantage exclusif de la formation du granulome au bénéfice de l'hôte. **(**Russell, 2006) (Figure 6)

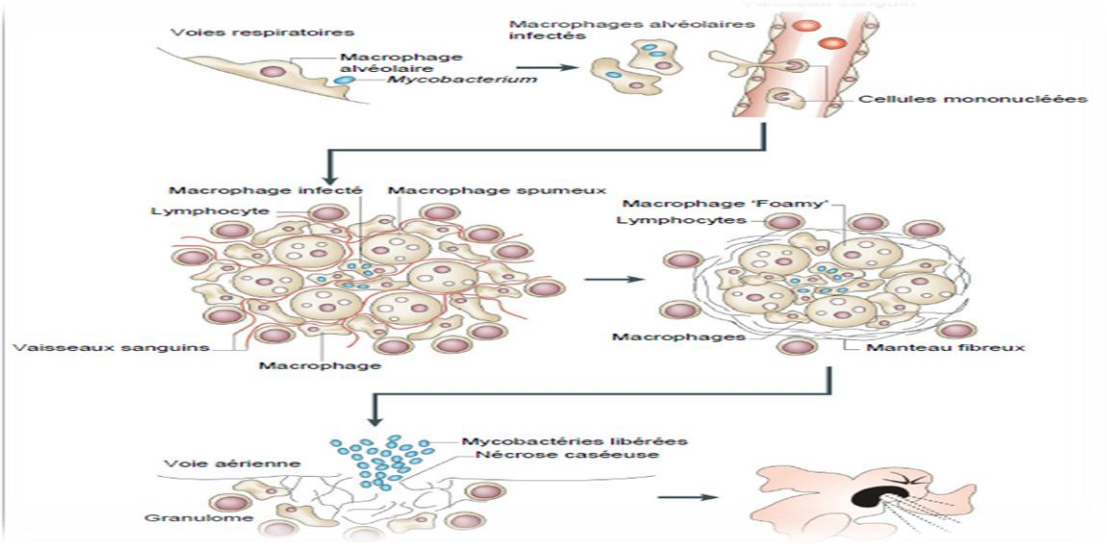


Figure 6 : la mise en place du granulome **(**Russell, 2006)

6.2.2.1.1. Les différents types de granulomes retrouvés chez l'homme :

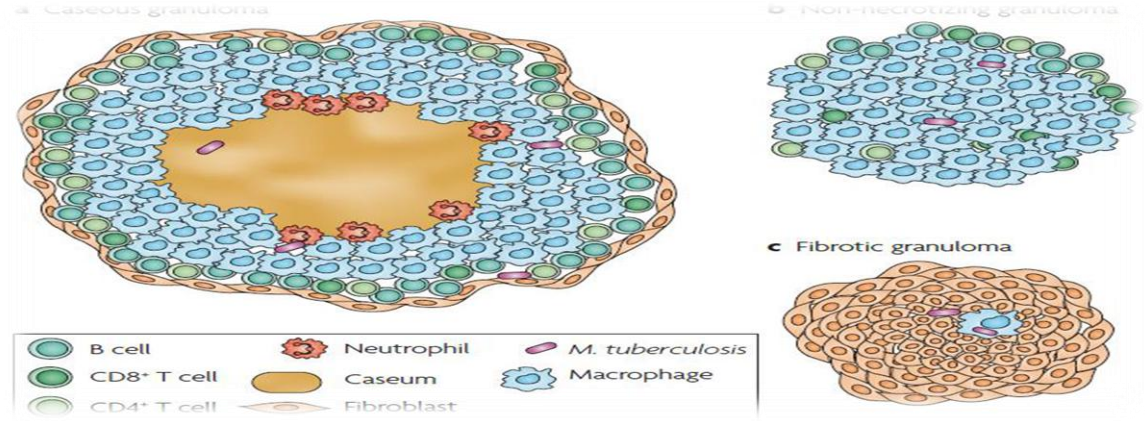


Figure 7: les différents types de granulomes

6.2.2.2. Tuberculose active :

Lorsqu'il se produit une réactivation de l'infection, due principalement à un affaiblissement de l'immunité de l'hôte, ce qui entraîne la déstructuration du granulome via la formation de centres nécrotiques et caséeux. Son intégrité n'est plus maintenue, la structure cellulaire rompt, libérant les macrophages nécrotiques ainsi que les bactéries, qui reprennent une activité métabolique conduisant à la reprise de la réplication et de la multiplication, permettant alors de propager l'infection: on parle alors de tuberculose active. **(**Russell, 2006)

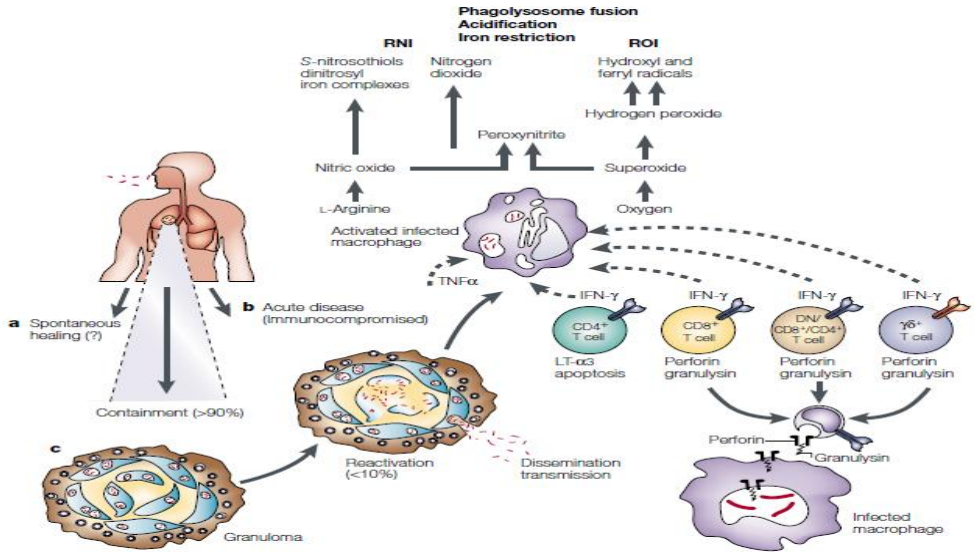


Figure 8 : principales caractéristiques de la tuberculose (Kaufmann, 2001)

7. Aspect clinique

La tuberculose pulmonaire est presque toujours due à *M. tuberculosis* (BK). La contamination est inter-humaine, par voie aérienne a partir de gouttelettes de secrétions respiratoires aérosolisées.

La primo-infection tuberculeuse (PIT) suite à l'inhalation de bacilles guérit le plus souvent spontanément. Cependant, l'infection tuberculeuse persiste a l'état latent. Il s'agit de l'infection tuberculeuse latente (ITL) avec des bacilles vivants mais dormant pendant des années âpres la guérison apparente de la PIT.

L'ITL se transforme en tuberculose active chez environ 10 % des adultes immunocompétents. Le risque est beaucoup plus élevé chez l'enfant, dépassant 40 % chez le nourrisson. La tuberculose active (ou tuberculose maladie), habituellement pulmonaire, peut survenir dans les mois qui suivent la PIT ou plus tard a n'importe quel moment au cours de la vie par réactivation des bacilles dormants. La réactivation de la maladie est favorisée par une baisse de l'immunité cellulaire : vieillissement, stress, malnutrition mais surtout immunodépression (Corticothérapie, chimiothérapie, infection a VIH). Une dissémination par voie lymphatique ou par voie sanguine provoque une miliaire et des localisations extra-pulmonaires.

7.1. Localisations pulmonaires de la tuberculose

7.1.1. La primo-infection tuberculeuse (PIT) est souvent asymptomatique ou entraine une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kérato-conjonctivite phlycténulaire ou d'un ou d'un

épanchement pleural. La radiographie thoracique montre, dans la forme typique, le complexe ganglio-pulmonaire (petit nodule parenchymateux associe à une adénopathie médiastinale homolatérale).

7.1. 2. La tuberculose pulmonaire : Les signes cliniques associent habituellement altération de l'état général ; asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes et signes respiratoires ; toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoique, douleurs thoraciques.

La radiographie thoracique est évocatrice, montrant des infiltrats unilatéraux des lobes supérieurs ou des segments apicaux du lobe inférieur, surtout s'ils comportent des cavernes, ou une image miliaire sont évocateurs d'une tuberculose.

7.1. 3. La tuberculose miliaire est une infection généralisée (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges, etc.), faite de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil (miliaire). Une forme suraigüe entraine un syndrome de détresse respiratoire aigue (miliaire asphyxiante). La radiographie thoracique montre des images micronodulaires (un à deux millimètres) disséminées dans les deux champs pulmonaires. **(**ADEHOSSIet *al.*, 2012)

8. Diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic d'une tuberculose doit être évoqué en présence d'une personne présentant des signes généraux évocateurs de la maladie. Ainsi, le diagnostic de tuberculose sera privilégié pour les personnes en provenance d'une zone à forte prévalence de tuberculose, infectées par le VIH, ou encore sous traitement immunosuppresseur, ainsi que celles vivant dans l'entourage d'un patient tuberculeux. Néanmoins, quel que soit le contexte épidémiologique, l'altération de l'état général d'une personne avec perte de poids, asthénie, et fièvre modérée doit orienter le diagnostic vers une tuberculose, surtout si l'ensemble de ces signes persiste au-delà de trois semaines. Ces signes généraux peuvent aussi s'accompagner de manifestations respiratoires telles qu'une toux persistante et de plus en plus fréquente, une hémoptysie ou encore une dyspnée. **(Bouvet** et *al.,* 2004)

La tuberculose pulmonaire et des voies respiratoires supérieures est la forme la plus fréquente et la seule contagieuse. Son diagnostic précoce est donc essentiel pour limiter la transmission.

Le diagnostic de la Tuberculose pulmonaire se base essentiellement sur les éléments suivants : (Onate Wouter et *al.,* 2010)

8.1. La radiographie du thorax :

La radiographie pulmonaire permet d'établir le bilan initial des lésions thoraciques et elle est presque toujours suffisante pour le diagnostic de tuberculose. Les images les plus typiques

associent des opacités nodulaires plus ou moins confluentes, des infiltrations péribronchovasculaires et des cavitations. Les lésions touchent avec une grande prédilection le segment postérieur du lobe supérieur ou le segment apical du lobe inférieur. Une rétraction des lobes supérieurs témoigne de l'ancienneté de l'infection. Les calcifications ne sont observées que sur les lésions anciennes. (Bouvet et *al.*, 2004)

Chez les sujets fortement immunodéprimés, le cliché peut être quasiment normal, malgré une tuberculose pulmonaire. (Bouvet et *al.*, 2004)

Toute anomalie à la radiographie du thorax compatible avec une tuberculose ne constitue qu'une suspicion de la maladie ; une confirmation par des examens bactériologiques doit toujours être demandée. (Onate Wouter et *al.*, 2010)

8.2. Les examens bactériologiques des expectorations :

La mise en évidence de la présence de *M. tuberculosis* dans des prélèvements biologiques constitue le véritable diagnostic de tuberculose. En cas de tuberculose pulmonaire, les examens bactériologiques seront pratiqués avant tout traitement sur l'expectoration du malade trois jours de suite. Ils peuvent aussi être pratiqués sur des tubages gastriques (sécrétions bronchiques dégluties) ou des aspirations bronchiques.

Ils doivent être systématiquement effectués en présence d'une RX suspecte ainsi que chez tout patient à risque de tuberculose dont la clinique est fortement évocatrice d'une tuberculose pulmonaire. **(**Procop, 2016)

8.2.1. Choix des prélèvements

Dans les formes pulmonaires, on privilégie les produits de l'expectoration spontanée. Les prélèvements doivent être faits dans de bonnes conditions d'hygiène), afin d'assurer la sécurité du personnel (port de masques de protection respiratoire). **(**Bouvet et *al.*, 2004)

Les examens bactériologiques sont effectués sur 3 crachats (vérifier qu'il ne s'agit pas de salive) recueillis de préférence le matin à jeun. Ceux-ci sont collectés, en quantité suffisante (5 à 10 ml), dans des pots stériles. Le transport des expectorations doit se faire dans des conditions optimales (pots en plastique marqués au nom du patient, bouchon étanche, emballage évitant les bris). L'acheminement au laboratoire doit se faire sans délai, sinon les échantillons doivent être conservés au frigo entre 2° et 8° C. **(**Procop, 2016)

En l'absence de crachats ou si la recherche de bacilles acidoalcoolo- résistants (BAAR) dans l'expectoration est négative,, malgré un contexte clinique évocateur, deux autres méthodes de prélèvement sont proposées :

– l'induction d'expectorations à l'aide d'un aérosol de solution saline hypertonique à 10 %

– le lavage bronchique (ou broncho-alvéolaire) par fibroscopie.

• Les examens bactériologiques demandés sont les suivants :

- un examen microscopique direct des expectorations ou sécrétions respiratoires.
- une culture, avec identification suivie d'un antibiogramme de la souche pour distinguer mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses. **(**Procop, 2016)

8.2.2. Examen microscopique direct

Le diagnostic de la TB repose en premier lieu sur l'examen microscopique de l'échantillon à analyser. Les mycobactéries ne se colorent bien qu'avec des méthodes spécifiques mettant en évidence leur acido-alcoolo-résistance : méthode de Ziehl-Nielsen à chaud ou de Kinyoun à froid ; coloration fluorescente de Degommier à l'auramine.

Coloration de Ziehl-Neelsen fait apparaître les Bacilles Acido-Alcoolo-Résistants (BAAR), sous forme de petits bâtonnets rouges isolés ou en petits amas sur fond bleu, tandis qu'ils apparaîtront comme de petits bâtonnets jaunes-verts brillants sur fond sombre avec la coloration à l'auramine. **(**Procop, 2016)

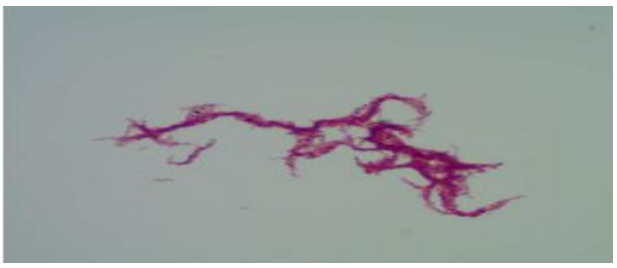


Figure 9: Mycobacterium tuberculosis colorés en rouge dans les expectorations (Coloration Ziehl-Nielsen) **(**Procop, 2016)

8.2.3. La culture :

8.2.3.1. Culture en milieu solide :

Comme la culture des mycobactéries est longue et qu'il n'existe pas de milieu sélectif pour ces bactéries, il est nécessaire de décontaminer les prélèvements non stériles pour en éliminer la flore commensale. Les méthodes de décontamination mettent généralement en jeu de la soude, ce qui est très utile pour les expectorations. Plusieurs méthodes de décontamination peuvent être utilisées en vue des cultures sur milieu solide à l'œuf de Löwenstein-Jensen, NaOH à 4% est habituellement efficace pour réduire la contamination. Les prélèvements considérés comme stériles tels que le LCR, le sang et les lésions fermées (ponctions ou biopsies) sont directement mis en culture sans décontamination préalable. **(**Procop, 2016)

Les besoins de croissance des mycobactéries sur des milieux artificiels comprennent des composés simples tels que le potassium, le magnésium, le phosphore et le soufre. Les sels d'ammonium ou les ingrédients d'oeufs fournissent une source d'azote, et le glucose ou le

glycérol fournit une source de carbone. Le pH facultatif pour la croissance est de 6,5 à 7,0. Bien que les mycobactéries soient des aérobies strictes, une concentration de CO2 entre 5 et 10% est nécessaire pour leur récupération primaire sur des milieux solides. Les conditions d'incubation doivent inclure une humidité élevée et une température de 35 à 37 ° C. **(**Procop, 2016)

Les cultures sont habituellement effectuées sur milieux solides, le plus souvent sur milieux à l'oeuf de Löwenstein-Jensen et de Coletsos, ce dernier contenant du pyruvate de sodium. On peut y associer un milieu liquide radioactif ou froid, contenant des antibiotiques pour limiter les souillures. **(**Procop, 2016)

Les délais des cultures dépendent de la richesse en bacilles et sont en moyenne, respectivement pour les milieux solides et liquides, de 3 et 1 semaines pour les prélèvements positifs à l'examen microscopique et de 4 et 2 semaines pour les prélèvements négatifs à l'examen microscopique. **(**Procop, 2016)

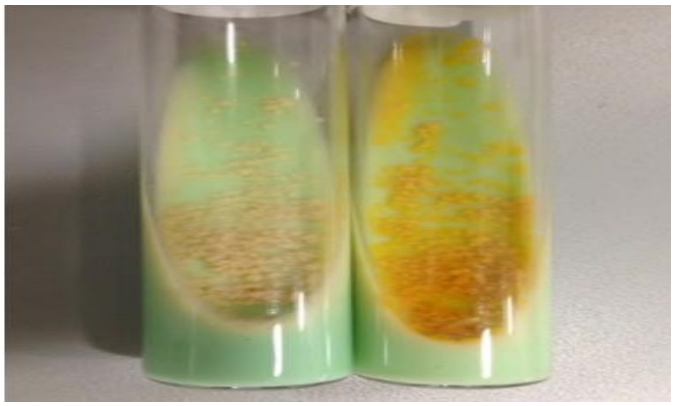


Figure 10 : Culture de *Mycobacterium tuberculosis* **(**Procop, 2016)

8. 2.3.2. Culture en milieu liquide :

Les systèmes de cultures liquides automatisés introduits depuis une dizaine d'années, qui sont actuellement les plus performants. Ces cultures liquides réduisent considérablement le temps de détection par rapport aux cultures sur milieu solide. Différents systèmes automatisées non radioactifs en milieu liquide ont remplacé le traditionnel BACTEC 460TB (respirométrie radiométrique ; Becton Dickinson) qui consiste à apprécier la croissance des mycobactéries en mesurant la quantité de $^{14}CO2$ libérée au cours du métabolisme des mycobactéries et le traduit sous forme numérique proportionnelle au nombre de bactéries et à leur taux de croissance. (Nient, 2011)

Parmi les systèmes automatisées non radioactifs en milieu, on peut citer la méthode Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT : Becton Dickinson). Le MGIT est basé sur la présence dans le tube d'un sel de ruthénium qui émet une fluorescence visible en lumière

violette lorsque la pression partielle en oxygène diminue dans le tube, signant la croissance des micro-organismes. **(**Procop, 2016)

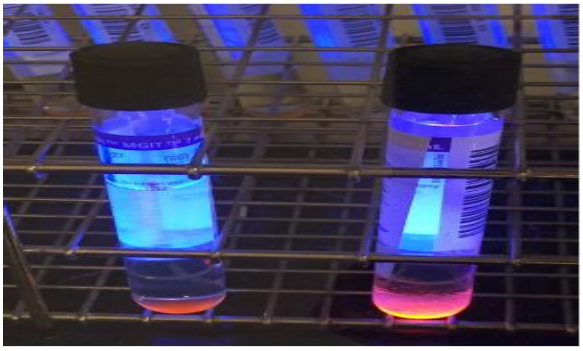


Figure 11 : Le tube MGIT 960 à droite contient une croissance Mycobactéries et est fluorescente lorsqu'il est exposé à la lumière UV. En revanche, le tube à gauche ne contient aucunes mycobactéries. **(**Procop, 2016)

8.3. Méthodes de biologie moléculaire :

La mise en évidence de la tuberculose repose à présent en grande partie sur des méthodes de biologie moléculaire, soit directement à partir de l'échantillon clinique soit dès la positivité de la culture. La détection de mutations dans certains gènes conférant une résistance à des antituberculeux s'est aussi développée comme méthode d'identification rapide soit par séquençage soit par hybridation des acides nucléiques. (Nient, 2011)

Tests d'amplification d'acides nucléiques comme la PCR

Les tests de détection des acides nucléiques sont très utilisés dans les laboratoires de routine à cause de la rapidité de détection de l'agent pathogène, quelquesheures contre deux à trois semaines pour obtenir une culture positive. Actuellement de nombreux tests sont disponibles : ils utilisent différentes techniques d'amplification, les plus connus sont la Polymerase Chain Reaction (PCR) et PCR en temps réel. Ces tests ont une sensibilité supérieure à 95 % pour les échantillons microscopiquement positifs contre seulement 60 à 70 % pour les échantillons négatifs à l'examen microscopique. La détection des acides nucléiques augmente la spécificité diagnostique de la tuberculose (Nient, 2011). Il faut toutefois noter que la présence de globules rouges dans l'échantillon interfère avec le test et peut être la cause de faux négatifs. Par ailleurs, la spécificité des tests moléculaires permet de faire la différentiation entre des mycobactéries non tuberculeuses et celles du complexe M. tuberculosis.

À l'heure actuelle, aucun test d'amplification d'ADN ou d'ARN ne peut remplacer la culture. (Onate wouter et *al.,* 2010)

8.4. Marqueurs biologiques

Un marqueur biologique a démontré son utilité pour le diagnostic de la tuberculose.

Le lipoarabinomannane est un glycolipide de haut poids moléculaire, résistant à la température, présent dans la paroi cellulaire des mycobactéries. Cette molécule n'est pas spécifique pour le complexe MTB mais plusieurs groupes ont montré la présence de concentrations mesurables de lipoarabinomannane dans les expectorations ou dans les urines des patients atteint de tuberculose. Des données préliminaires positives ainsi que l'avantage d'utiliser un simple test urinaire pour détecter une tuberculose ont rapidement conduit au développement d'un test Elisa. Des travaux récents ont montré des performances variables de cette approche et une sensibilité plus faible que celle espérée. Ce test semblerait avoir une meilleure performance chez les patients VIH positifs avec une immunosuppression avancée.

8. 5. Le test cutané tuberculinique

Aussi appelé **intradermo-réaction ou test de Mantoux**, Il s'agit d'un examen de diagnostic de l'infection tuberculeuse (infection latente) et non de la tuberculose active. L'IDR peut toutefois être un argument supplémentaire et contribuer au diagnostic de la maladie si elle est positive. Il consiste à injecter 0,1 ml de tuberculine (protéines issues d'une culture de BK jouant le rôle d'antigènes). Après désinfection, l'injection est réalisée sur une peau sèche, en intradermique au niveau du tiers supérieur de la partie externe de l'avant-bras. La réalisation de l'injection intradermique fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique. La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui, dans les 24 à 72 heures suivantes, donnent une infiltration localisée de la peau, provoquée par l'oedème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés.

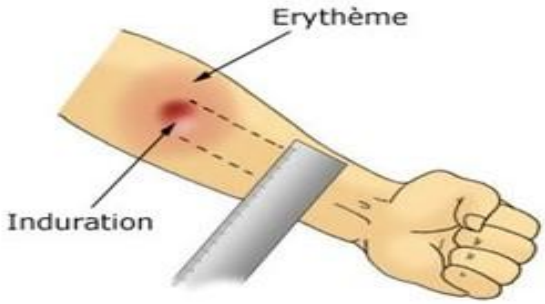
La lecture de la réaction cutanée s'effectue idéalement à la 72e heure. Elle peut être différée jusqu'au 5e jour chez les sujets âgés pour lesquels la réactivation peut se développer plus lentement.

L'induration qui s'est développée autour du point de ponction est mesurée transversalement par rapport au sens de l'injection. Les limites de l'induration sont déterminées par la palpation et mesurées en millimètres (mm) à l'aide d'une règle graduée. Le diamètre de l'induration peut varier de 0 à 30 mm. Les dimensions de la réaction érythémateuse entourant l'induration n'ont aucune signification. Une réaction fortement positive avec présence d'une vésicule est dite phlycténulaire. Le caractère phlycténulaire correspond à une réaction exacerbée locale qui n'a pas de signification particulière, bien qu'elle soit habituellement

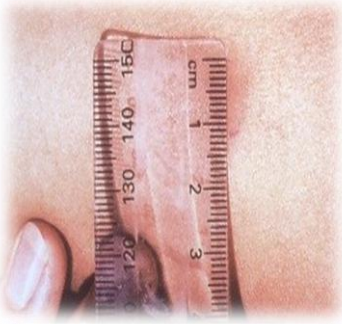
rapportée à un antécédent de contact direct avec *M. tuberculosis.*

Une réaction est jugée négative lorsque le diamètre d'induration est < à 5 mmet une réaction est jugée positive lorsque le diamètre d'induration est ≥à 5 mm.

Une IDR à la tuberculine positive est habituellement le témoin d'une tuberculoseinfection latente ou d'une tuberculose-maladie, mais d'autres mycobactéries (BCG, mycobactéries atypiques) peuvent entraîner une réaction positive par réaction croisée. Le diamètre de l'induration provoquée par des mycobactéries atypiques est généralement inférieur à celui observé avec *M. tuberculosis.* **(**Bouvet et *al.,* 2004)







8.6. Tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay)

De nouveaux tests ont été développés ces dernières années et ont rapidement pris de l'importance dans le dépistage de la tuberculose. Ces tests sanguins réalisés in vitro, mesurent la production d'IFN−γ après stimulation des lymphocytes par des antigènes spécifiques de MTB *;* ils sont habituellement appelés « tests de production d'IFN-γ » ou « tests IFN-γ ». Au cours d'une infection par des mycobactéries, l'IFN-γ est d'abord produit par les cellules de l'immunité innée, principalement les « natural killers », puis en grande quantité par les lymphocytes T Th1 exprimant des récepteurs spécifiques pour des antigènes de mycobactéries. Ce sont ces lymphocytes T devenus « effecteurs » qui peuvent être réactivés in vitro par des antigènes de mycobactéries et produire des quantités importantes d'IFN-γ·

Seuls les lymphocytes préalablement exposés aux mêmes antigènes vont être stimulés, ce qui assure la spécificité pour MTB. En effet, les antigènes utilisés ([Early Secretory Target Protein 6 ESAT-6] et Culture Filtrate Protein 10 [CFP-10]) correspondent à des protéines codées dans une région particulière du génome des mycobactéries du « complexe tuberculosis » (MTB*, M. bovis, M. africanum, M. microti et M. canetti*). Cette région, appelée Region of Difference 1 (RD1) n'est pas partagée par la plupart des mycobactéries environnementales à l'exception de *M. szulgai, M. kansasii et M. marinum* , et surtout, elle est absente des souches atténuées de *M. bovis* utilisées pour la production de BCG. (Nient, 2011)

Deux tests commerciaux ont été développés à partir de ce principe, avec des technologies un peu différentes. Le T-SPOT. TB mesure le nombre de lymphocytes T secrétant de l'IFN-γ en réponse aux antigènes ESAT-6 et CFP-10 par une technique appelée ELISPOT alors que le QuantiFERON-TB Gold mesure par Elisa la quantité totale d'IFN-γ produite en réponse à ces même antigènes auxquels est ajouté un antigène supplémentaire des mycobactéries du complexe tuberculosis : le TB 7,7. (Nient, 2011)

Ces tests sont aussi sensibles mais plus spécifiques que le TCT car ils ne présentent pas de réaction croisée avec le BCG. (fares.be)

8.7. Autres développements :

Les tests immuno-chromatographiques : permettent la détection de l'Antigène MPT64, protéine secrétée par les Mycobacterium tuberculosis. Utilisables à partir de colonies provenant de cultures sur milieu solide ou liquide, ils permettent une distinction rapide (en quelques minutes) entre les souches du Mycobacterium tuberculosis et les mycobactéries atypiques. (Arora et *al.*, 2015)

9. Traitement de la tuberculose

9.1. Prise en charge

Tout patient tuberculeux contagieux doit être mis en isolement respiratoire afin de limiter le risque de contamination de son entourage (surtout des jeunes enfants) ou d'autres patients. la décision d'isoler sera prise sur base de la positivité de l'examen microscopique direct des Expectorations ou des secrétions respiratoires (y compris le tubage gastrique). En attendant ce résultat qui doit être obtenu dans les 24 h, tout patient suspect de tuberculose contagieuse doit être mis en isolement respiratoire par mesure de précaution. Le médecin peut décider de prolonger l'isolement d'un patient dont l'ED est négatif en fonction de son état radio-clinique et/ou en cas de suspicion de résistance. **(**Onate wouter et *al.*, 2010)

Au moment du diagnostic d'un cas de tuberculose contagieuse, un dépistage doit être organise prioritairement au niveau de la famille et des autres contacts quotidiens du malade. Une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants de moins de 5 ans. **(**Onate wouter et *al.*, 2010)

9. 2. Traitement

9.2.1. Chimio-prophylaxie

On entend par chimio-prophylaxie le traitement préventif de patients ne présentant pas les symptômes d'une tuberculose mais ayant fait un virage tuberculinique récent ou présentant une IDR positive ainsi que de patients présentant un risque accru de développer une tuberculose (patients immunodéprimés par exemple). Le traitement préventif classique consiste en une prise quotidienne d'INH en monothérapie pendant six à neuf mois. Ce traitement a prouvé son efficacité avec un taux de guérison supérieur à 90% mais reste cependant associé à de sérieux effets indésirables tels que l'hépatotoxicité. (Lobue et Menzies, 2010)

9.2.2. Traitement de la tuberculose

Le traitement antituberculeux a plusieurs objectifs, définis par l'OMS :

- ✓ Guérir le patient et restaurer la qualité de vie et la productivité
- ✓ Empêcher la mort due à une tuberculose active ou à des séquelles de la tuberculose
- ✓ Empêcher une rechute
- ✓ Réduire la transmission aux tiers
- ✓ Empêcher le développement et la transmission de la résistance aux antibiotiques

L'utilisation de composés possédant des propriétés antituberculeuses a commencé dans les années 1940 avec la streptomycine, et s'est poursuivie dans les années 1950 avec le premier régime antituberculeux composé d'une combinaison d'antibiotiques. Le traitement devait alors être suivi pendant 24 mois pour être efficace. Avec la découverte de nouvelles molécules ayant des propriétés antituberculeuses, la composition et la durée du traitement ont évolué, jusque dans les années 1980, au cours desquelles le traitement antituberculeux encore utilisé aujourd'hui a été approuvé. Il consiste en la prise pendant 2 mois des antituberculeux de 1ère ligne, la rifampicine (RIF), l'isoniazide (INH), l'ethambutol (EMB) et la pyrazinamide (PZA), suivie de 4 mois avec RIF et INH seulement. Les autres antituberculeux de 1ère ligne sont la streptomycine (STP) et la thioacetazone (T) qui peut se substituer à l'EMB. L'observance de ce traitement permet jusqu'à 95% de guérison (Koul et *al.* , 2011)

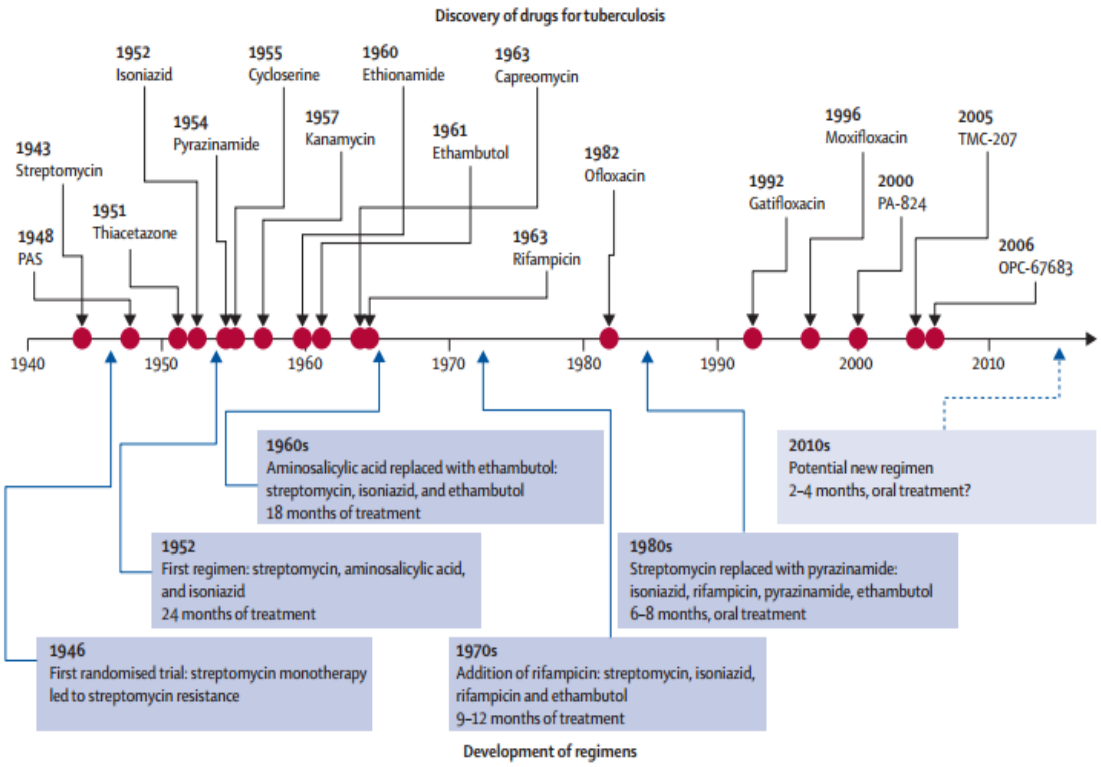


Figure 12: le développement de traitements de la tuberculose

Cependant l'apparition de souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antibiotiques a rendu nécessaire l'utilisation d'antituberculeux de 2nde ligne. On distingue deux niveaux de résistance :

Les souches multi-résistantes, ou MDR (multi drug resistance) caractérisées par la résistance à l'INH et la RIF. En 2009 il a été estimé par l'OMS que 250 000 individus étaient atteints de tuberculose MDR dans le monde. (Rapport de l'OMS 2010)

Les souches ultra-résistantes ou XDR (extensively drug-resistance) dérivant des MDR et résistant également aux fluoroquinolones et à au moins un des médicaments injectables de 2nde ligne.

Le traitement des souches MDR et XDR nécessite jusqu'à 2 ans de prise médicamenteuse d'une combinaison des antituberculeux de 1ére et de 2nde ligne, souvent génératrice d'effets secondaires. (Ma et *al.* ,2010)

9.3. Surveillance du traitement

La surveillance clinique et paraclinique minimale qu'il y a lieu d'effectuer tout au long des 6 mois de traitement. La majorité des antibiotiques étant excrétés par voie rénale, la fonction rénale (créatininémie) doit être contrôlée avant le début du traitement. Si elle est normale, elle n'a pas lieu d'être contrôlée à nouveau.

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide étant métabolisés par le foie et pouvant entraîner un certain degré de cytolyse, la fonction hépatique (transaminases) doit être contrôlée avant le traitement et après 2, 4, 6 et 8 semaines de traitement. Une surveillance accrue des transaminases au cours de la première semaine de traitement est recommandée en présence d'autres facteurs de risque hépatique. L'éthambutol pouvant être toxique pour le nerf optique, la fonction visuelle (champ visuel et vision des couleurs) doit être contrôlée au cours du premier mois de traitement.

Dans les cas où les résultats des examens paracliniques effectués avant la mise au traitement sont anormaux, la posologie des antibiotiques doit être rigoureusement adaptée à ces résultats de manière à éviter les risques de toxicité.

Compte tenu de la perte de poids fréquente au moment du diagnostic d'une tuberculose, il est nécessaire d'adapter les posologies à la progression du poids sous traitement.

9.4. Traitement des rechutes

En cas de rechute (définition OMS : patient déclaré guéri après un traitement complet correctement suivi, et qui est à nouveau bacillifère), les recommandations sont soit un traitement standard soit un traitement standard auquel on ajoute soit

D'une fluoroquinolone (FQ), soit de l'amikacine (AMK) durant la phase initiale, c'est-à-dire pendant les deux premiers mois du traitement (OMS), en raison de la plus grande proportion de souches résistantes dans cette situation. (Bouvet et *al.*, 2004)

Partie pratique

I. Epidémiologie de la tuberculose en Algérie

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 10 millions de nouveaux cas de tuberculose ont été enregistrés dans le monde en 2015, soit 56% parmi les hommes et 34% parmi les femmes.

En outre, 60% parmi ces nouveaux cas représentent six pays, dont quatre en Asie et deux en Afrique (Nigeria et Afrique du sud). Il convient de rappeler que l'OMS a enregistré une diminution de l'incidence de cette pathologie entre 2014 et 2015, de l'ordre de 1,5% et œuvre à parvenir à une diminution annuelle de 4% et 5% d'ici à 2020, et atteindre les premiers jalons de sa Stratégie pour éradiquer cette pathologie.

Selon le Pr Sofiane ALIHALASSA, Chargé du Programme National de Lutte Contre la Tuberculose, MSPRH

Plus de 22.389 cas de tuberculose, dont la plupart extra pulmonaires, ont été déclarés en Algérie en 2016.

Sur les 22.389 cas de tuberculose diagnostiqués en 2016, 7964 seulement sont pulmonaires contagieux, les 14.425 cas restants, soit 64,4 %, sont extra pulmonaires.

Les cas de tuberculose pulmonaire contagieuse en Algérie avaient diminué de 2,84 %, passant de 8197 cas en 2015 à 7964 cas en 2016. Tandis que les cas de tuberculoses extra-pulmonaire (autres organes du corps) ont enregistré une baisse de 4,8%, passant de 15 174 cas en 2015 à 14 425 cas en 2016, citant à titre d'exemple une prévalence d'environ 59% pour les ganglions, 17% pleurale, 6% péritonéale, 4% ostéo-articulaire.

L'incidence de la tuberculose pulmonaire contagieuse a baissé de 10 cas sur 100.000 habitants depuis 2006, celle de la tuberculose extra pulmonaire a par contre, enregistré une "progression" et a atteint un niveau relativement "élevé".

L'incidence en 2016 était de 56 pour toutes formes confondues de tuberculose, en 2002, le chiffre était de 60,9 par 100.000 habitants. La baisse presque insignifiante est due à la "persistance d'un niveau relativement élevé" de cas de tuberculose extra pulmonaire.

En 2002, l'incidence pour 100.000 habitants était de 26,9 cas pour la tuberculose pulmonaire, en 2016, elle était de 16.2 cas. Pour la forme extra pulmonaire, l'incidence pour 100.000 habitants était de 28.1cas en 2002, en 2016 elle a atteint 36.1 cas.

En 15 ans de surveillance épidémiologique de la tuberculose pulmonaire contagieuse (2002 – 2016) en Algérie, l'incidence de la tuberculose est passée de 26.9 cas pour 100.000 habitants en 2002 à 16.2 cas pour 100.000 habitants en 2016 comme le montre la figure 13. La comparaison d'incidence pour la tuberculose pulmonaire et tuberculose extra pulmonaire

montre une persistance d'un niveau relativement élevé de l'incidence déclarée des cas de tuberculose extra pulmonaire, avec une différence significative (P =0.0002)

Cette tendance est similaire à la tendance observée dans de nombreux pays (Tunisie, USA, Pays- Bas)

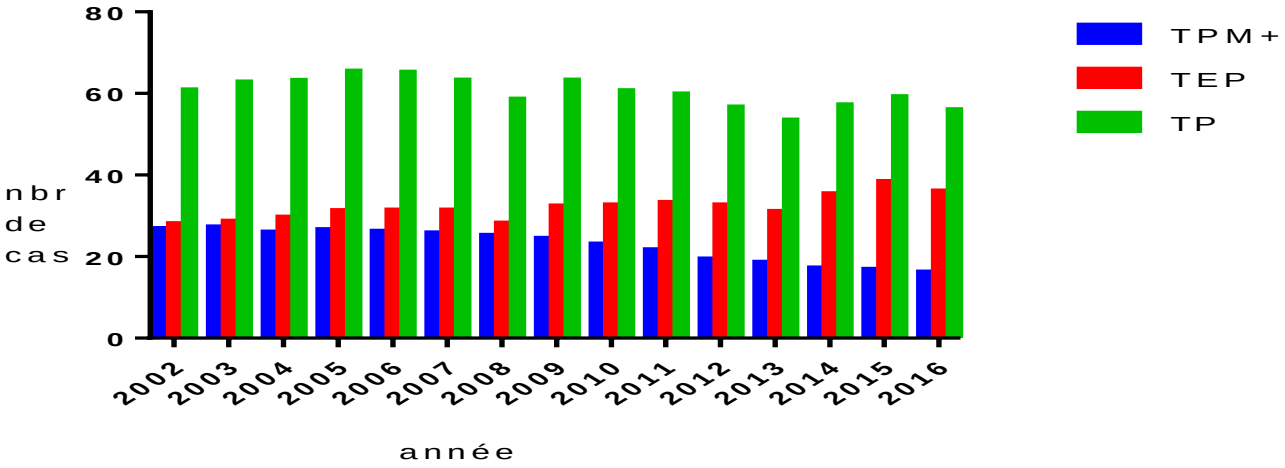


Figure 13: évolution de l'incidence de la tuberculose en Algérie (2002-2016)

L'Algérie a réussi à inverser la tendance de la tuberculose pulmonaire vers la baisse, la tuberculose extra pulmonaire est aujourd'hui "un défis criard" à relever.

La répartition de la tuberculose dans les wilayas d'Algérie montre que 48 wilayas sont concernées par la maladie (figure14 et 15 et 16). La répartition par région indique que les régions du nord totalisent le maximum de cas ORAN, ANNABA, MOSTAGHANEM....
L'incidence de la tuberculose pulmonaire contagieuse a baissé au cours de trois année (2010, 2011, 2012)

Le taux d'incidence annuelle sur une période de 3 ans (2010-2012) de la tuberculose pulmonaire indique que la wilaya d'ORAN vient au premier rang. L'incidence annuelle est passée de 62.7 cas sur 100000 Hab en 2010 à 43.5 sur 100000 Hab.

A Médéa, entre 2000 et 2016, le nombre de nouveau cas de tuberculose, enregistrés chaque année oscillait entre 500 et 1050. Il a atteint en 2015, le chiffre maximum notifié: 1032 cas. Cependant, le nombre de nouveau cas enregistrés en 2016 (941 cas) a diminué par rapport à 2015. (Figure 15)

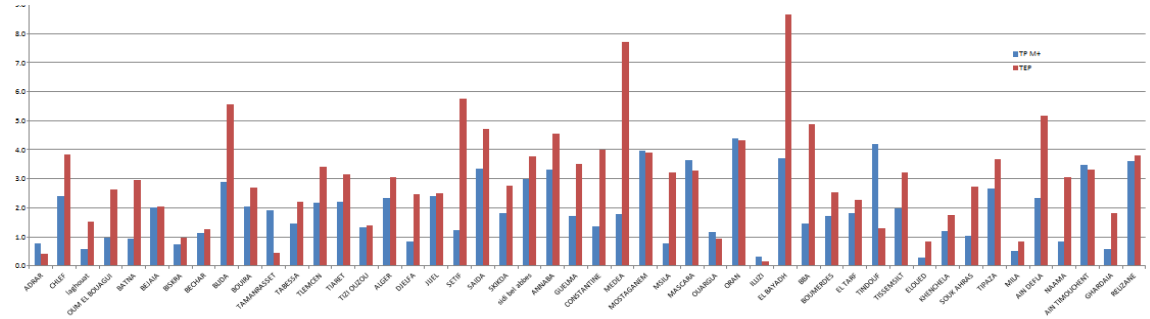


Figure 14 : Incidence de la tuberculose en fonction de wilayas en Algérie (2012)

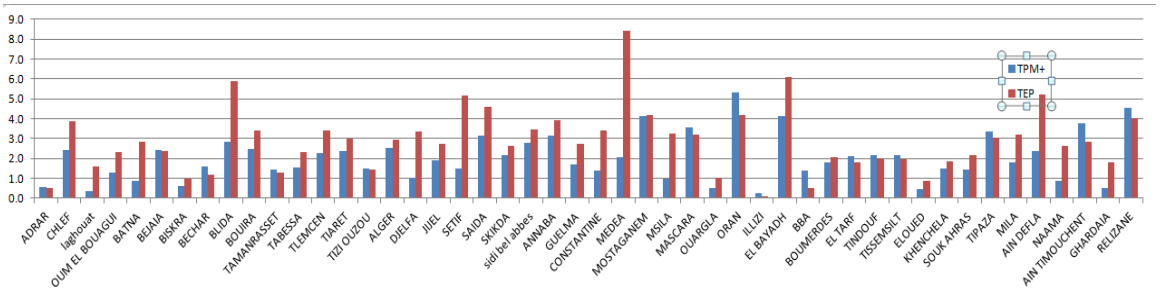


Figure 15: incidence de la tuberculose en fonction de wilayas en Algérie (2011)

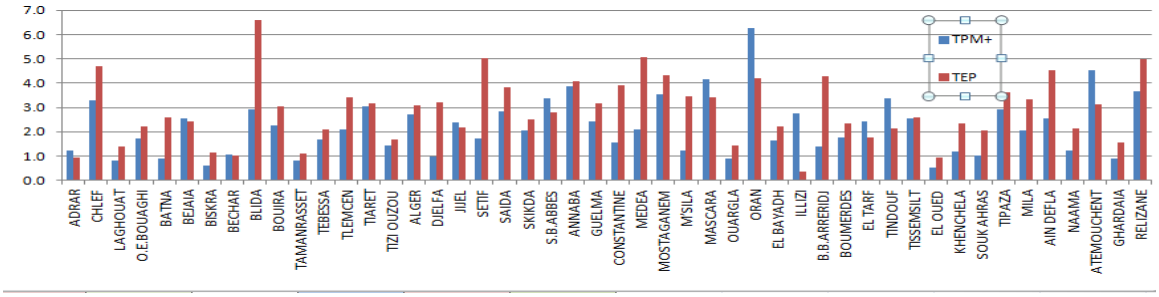


Figure 16 : incidence de la tuberculose en Algérie selon les wilayas (2010)

Plus de 60% des patients atteints de TEP sont de sexe féminin. La prédominance féminine est retrouvée dans toutes les localisations à l'exception de la localisation pleurale où la prédominance est masculine et la prédominance féminine la plus élevée est constatée dans la localisation ganglionnaire (71.2%), contrairement à la pulmonaire qui atteint les hommes en plus grand nombre.

La maladie se distribue principalement dans les secteurs sanitaires suivants (Médéa, Berrouaghia, Ksar El Boukhari, Beni slimane, Ain Bcoucif, Tablat). Le secteur sanitaire de Berrouaghia et Médéa étant plus touchés que le reste du secteur sanitaire (figure 19)

La tuberculose est plus fréquente chez les jeunes âgés entre 20 et 44 ans (p= 0.00001) avec une prédominance féminine dans la région de Médéa avec p=0.002 (figure 17 et 18)

La distribution de la fréquence des formes de tuberculose a progressivement changé durant les dernières années. En effet, en 2000 la tuberculose pulmonaire (TP) et la tuberculose extra pulmonaire (TEP) représentaient respectivement 314 cas et 482 cas, en 2016 elles représentaient respectivement 157 cas et 784 cas. La forme extra pulmonaire est la plus fréquente de la tuberculose pulmonaire avec une différence significative (=0.03) (figure 16)

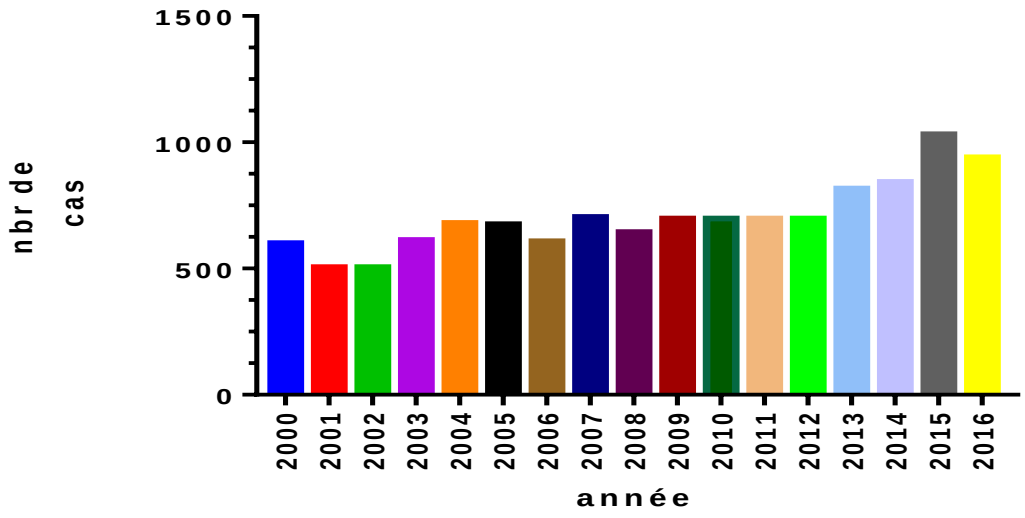


Figure 17 : Nombre de cas de tuberculose déclarés à Médéa (2000-2012)

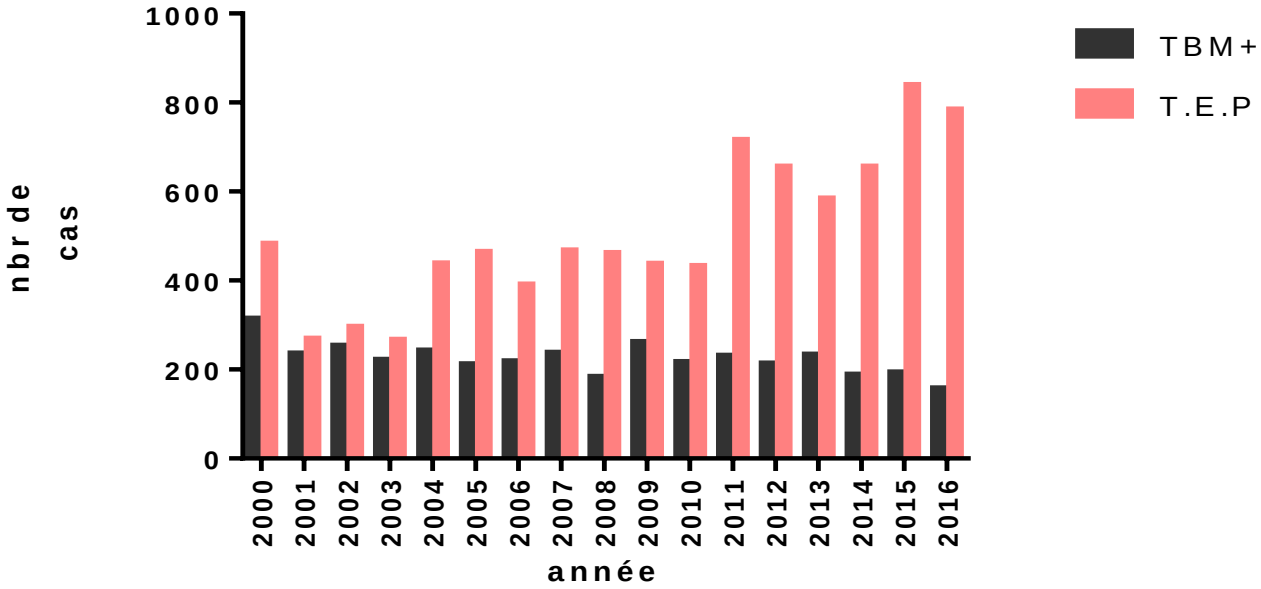


Figure 18 : Nombre de cas de tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire déclarés à Médéa (2000-2016)

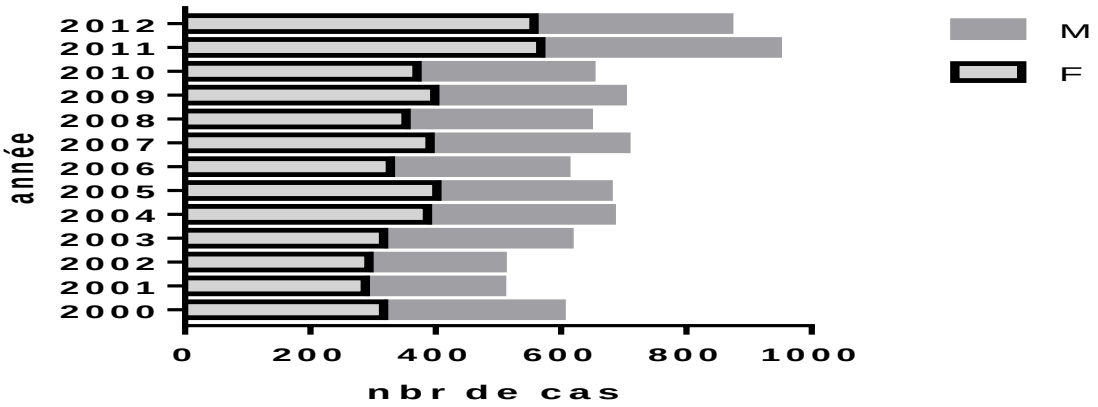


Figure 19 : Répartition des cas de tuberculose selon le sexe à Médéa (2000-2012)

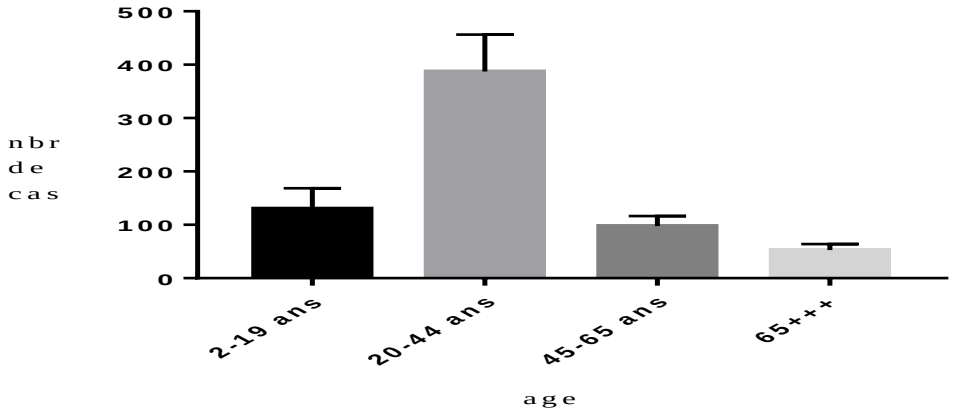


Figure 12 : Répartition des cas de tuberculose selon l'âge à Médéa (2000-2012)

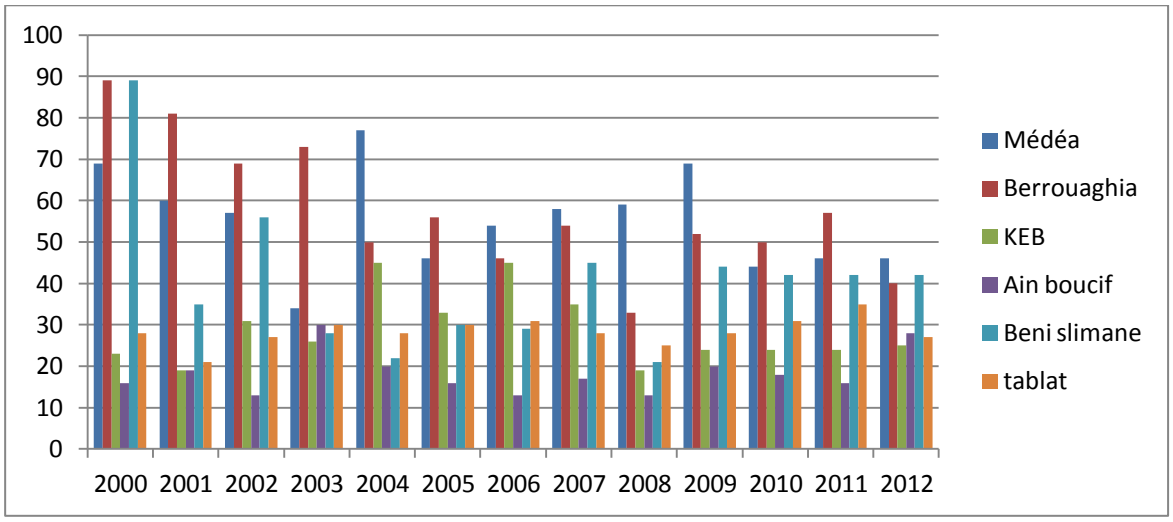


Figure 21 : Nombre de cas de tuberculose pulmonaire déclarés à Médéa selon les secteurs sanitaires (2000-2012)

II. Etude bactériologique

Matériel et Méthodes

Période et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude de 3 mois allant du 1er Janvier 2017 au 05 Avril 2017 au niveau du service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires à Médéa

Population d'étude

Notre étude concerne tous les patients suspectés d'être atteints de tuberculose sous formes pulmonaire

1. Mesures générales de précaution

Des mesures particulières de protection ont été appliquées lors de la manipulation des produits pathologiques et des cultures susceptibles de contenir des bacilles tuberculeux.

Ainsi, toutes les manipulations ont été effectuées sous hotte à flux laminaire de classe I au dessus d'un plateau facile à désinfecter, en portant des gants et un masque. Les liquides ne sont rejetés qu'après séjour prolongé dans un récipient contenant un liquide antiseptique. Les mêmes précautions ont été prises pour les pipettes.

En dehors des heures de travail, la stérilisation des hottes et plans de travail, est assurée par des lampes germicides (U.V).

2. Prélèvements d'origine humaine

Un nombre total de 280 expectorations a été récolté à partir des patients venants suspectés d'être atteints de tuberculose, Adressé par un médecin traitant ou par l'hôpital BOUDIAF Mohamed à Médéa, hôpital Ksar Boukhari, hôpital Beni Slimane et hôpital Berrouaghia.

La récolte des expectorations a été réalisée entre le 1 janvier 2017 et le 05 Avril

2017, sur des patients tout venants suspectés d'être atteints de tuberculose sans distinction d'origine urbaine ou rurale.

Le prélèvement des expectorations a été effectué dans des flacons en plastique stériles. Les prélèvements ont été acheminés sous régime de froid au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires où ils étaient immédiatement conservés à – 20°C jusqu'à leur analyse.

Trois échantillons de crachats doivent être demandés pour chaque personne suspecte de tuberculose pulmonaire. Afin d'avoir plus de chance de trouver des bacilles dans trois échantillons de crachats différents que dans un seul ou dans deux échantillons.

Tout malade pour lequel la recherche de BAAR a été effectuée doit être enregistré dans le registre du laboratoire avec la date, le nom, le prénom, le sexe, l'âge, la provenance.

Le risque de contamination étant très élevé, lorsque le malade tousse, les crachats doivent être recueillis en plein air, et le plus loin possible d'autres personnes.

Il faut contrôler la qualité et la quantité de crachats émis : pour le dépistage il faut obtenir un volume suffisant (3-5ml) de crachats contenant des particules solides ou purulentes et pas seulement de la salive.

Le tableau A (annexe I) résume le nombre, les dates et les origines des prélèvements des 280 expectorations

Tableau B : nombre de prélèvement par mois :

mois	**Nombre de prélèvements**
Janvier	**74**
Février	**86**
Mars	**100**
Avril	**20**
Total	**280**

Données recueillies :

1/données épidémiologiques :

Age	<15	16-24	25-29	30-39	40-59	60-74	>75	Inconnu

Sexe	Homme	Femme

Mode de consultation	Adressé par un médecin traitant	Adressé par un hôpital	Inconnu

2/ données bactériologiques :

A/Examen microscopique direct

Prélèvement BK crachats	Positif	Négatif

Les frottis sont préparés sur des lames des échantillons (expectorations). Ils sont ensuite colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen. Les lames sont observées à l'immersion au microscope optique
(X100).

Préparations des frottis :

Une fois les crachats recueillis, les crachoirs doivent être rangés sur la paillasse en vue de la confection des frottis.

Après s'être lavé les mains, le technicien prend la boîte de lames neuves et à l'aide d'un marqueur (crayon ou graveur), il porte sur le tiers de la lame le numéro d'identification du malade.

numéro d'identification du malade.	**Frottis**

Pendant cette opération, le technicien évitera de mettre ses empreintes sur la partie réservée à l'étalement.

On a le maximum de chance de trouver des bacilles en les recherchant dans les particules solides de l'examen. La phase d'ouverture des crachats et l'étalement des crachats est celle qui comporte le plus de risque de contamination aussi devra t-elle être exécutée avec la plus grande minutie.

1 - placer la lame sur la paillasse à côté de la flamme d'un bec bunsen numéro du malade haut

2 - porter un gant pour prendre le crachoir correspondant au numéro de la lame.

Vérifier que l'identification inscrite sur la lame correspond bien à celle du crachoir.

Ouvrir le crachoir et à l'aide d'une anse métallique préalablement chauffée au rouge puis refroidie prélever une parcelle purulente ou hémorragique du crachat.

3 - réaliser un étalement fin sur les 2/3 de la lame à environ 0,5 cm des bords pour éviter les contaminations.

4 - stériliser l'anse de platine en la portant au rouge à la flamme du bec bunsen.

Les frottis préparés doivent être laissés à la température du laboratoire pendant 15 à 20 mn pour séchage. Ne pas utiliser la flamme pour le séchage des frottis.

Avec une pince, prendre la lame par sa partie gravée, frottis tourné vers le haut, la passer 3 fois à travers la flamme du bec bunsen, ceci doit prendre 3 à 5 secondes et ensuite la placer sur un porte lames pour coloration.

Méthode de coloration de Ziehl-Neelsen

Les réactifs utilisés sont :

Fuchsine phéniquée de ZIEHL filtrée ;

Acide sulfirique dilué (25%) et Alcool 90° ;

Bleu de méthylène filtré

Technique :

Recouvrir la lame de Fuchsine phéniquée de ZIEHL filtrée

Chauffer la lame jusqu'à émission de vapeur trois fois, en laissant agir à chaque fois pendant 3 minutes

Rincer à l'eau et égoutter

Recouvrir la lame d'acide sulfurique (25 %), en laissant agir pendant trois minutes

Rincer la lame à l'eau et égoutter

Recouvrir la lame d'alcool à 90 °, en laissant agir pendant cinq minutes

Rincer et égoutter

Contre colorant au bleu de méthylène: recouvrir la lame d'une solution de bleu de méthylène filtrée, en laissant agir pendant trente secondes

Rincer à l'eau et égoutter

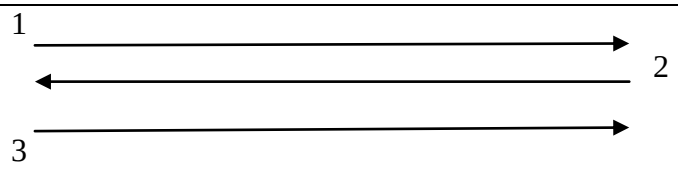
Après la coloration de Ziehl, les frottis sur lames sont examinés au microscope avec l'objectif 100 en immersion dans une goutte d'huile et avec des oculaires de 10. C'est-à-dire grossissement final de 1000. L'échelle d'observation à cet examen microscopique en fonction du nombre de bacilles observés par champs examinés (cas d'expectorations) est établie comme présenté sur le Tableau suivant :

Echelle des résultats	**BAAR observés**
Négatif	-Aucun BAAR vu sur au moins 100 champs
Examen suspect à confirmer	-1-9 BAAR sur 100 champs
+	-10-99 BAAR sur 100 champs
++	-1-10 BAAR par champs après examen d'au moins 50 champs
+++	-Plus de 10 BAAR par champ après examen d'au moins 20 champs

La lecture doit être systématique en commençant par le premier champ à l'extrémité du frottis en observant champ par champ jusqu'à l'extrémité.

Si le frottis occupe les 2/3 de la lame, une longueur compte environ 100 champs microscopiques. Si l'on n'observe pas de BAAR dans une longueur, on doit examiner une deuxième longueur puis une troisième (dans le sens 1, 2 et 3 sur la figure). Ainsi sur trois longueurs on observe 300 champs, ce qui demande environ 10 à 15 mn d'observations.

Les BAAR apparaissent sous la forme de bâtonnets fins rouges de 2 à 3 microns de long sur 0,2 à 0,5 microns de diamètre.

numéro d'identification du malade.	

B/mise en culture

Culture bactériologique	Positive	Négative

Sur les 280 enchantions examinées, le genre *Mycobacterium* a été isolé à partir de 119 (42.5%).

L'isolement des mycobactéries à partir de produits pathologiques souillés nécessite la mise en œuvre de procédés de décontamination.

La méthode utilisée pour la décontamination des échantillons d'expectorations est celle de Pétroff à la soude: L'expectoration est mise dans un tube de centrifugation, auquel sont ajoutés deux volumes d'hydroxyde de Sodium NaOH à 4%. Après 15 minutes d'agitation (agitateur de Kahn), le tube est centrifugé à 3000 tour/min pendant 15 minutes. Le surnagent est éliminé et le culot est lavé à l'eau distillée stérile. Le tube est centrifugé une seconde fois pendant 15 minutes à 3000 tr/min, le culot est ensuite mis en suspension dans 2ml d'eau distillée stérile. Les préparations sont ensemencées sur milieux de Lowenstein-Jensen (L-J).

Les cultures sont incubées dans une étuve à 37°C et examinées quotidiennement durant la première semaine pour vérifier d'éventuelles contaminations puis hebdomadairement pour le reste de la période d'incubation.

L'apparition des colonies est lente. Le délai peut atteindre plusieurs mois.

Détermination de l'aspect des colonies et la vitesse de croissance :

Sur milieu de culture solide de Löwenstein-Jensen, les principales caractéristiques macroscopiques étudiées sont la vitesse d'apparition de la colonie, le nombre de colonies, leur aspect rugueux ou lisse, la présence ou non d'une pigmentation.

Ainsi, sur milieu solide, les colonies de *M. tuberculosis* apparaissent en quatre à six semaines, sont d'aspect rugueux dit en « chou-fleur », de couleur crème.

Résultats

Au total, de 1 janvier 2017 à 5 avril 2017, le service de contrôle de la tuberculose et les maladies respiratoires a enregistré 280 patients tout venants suspectés d'être atteints de tuberculose

L'étude que nous avons menée nous a permis de mettre en évidence de 28 cas de tuberculose pulmonaire

1/résultats épidémiologiques :

1/ âge :

Tableau C : **Distribution des patients tuberculeux en fonction de la tranche d'âge**

Classe d'âge	**Effectif**	**Fréquence %**
1-20	4	14.28%
21-40	12	42.85%
41-60	7	25%
61-80	5	17.85%
Total	28	100%

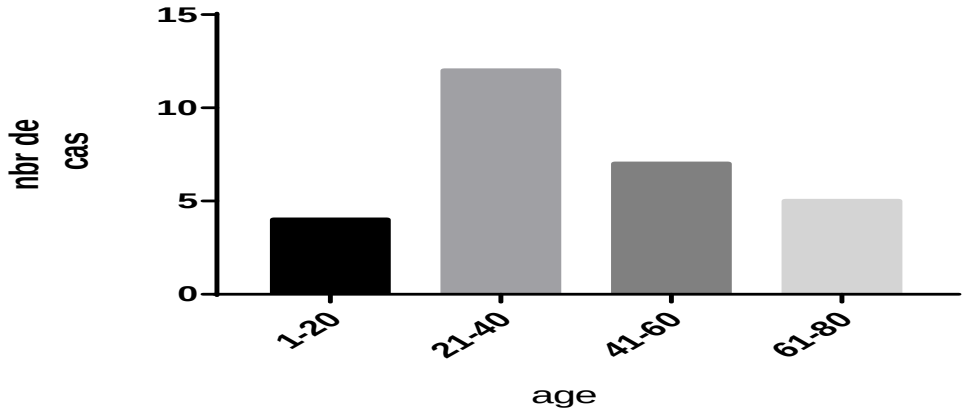


Figure 22 : répartition des patients selon l'âge

La moyenne d'âge des patients était de 40 ans la tranche d'âge la plus touchée et celle de 21ans à 40 ans avec 42.85%.

2/ Sexe :

Les deux sexes sont touchés avec une prédominance féminine, il s'agit de 53.57% femmes et de 46.43% hommes

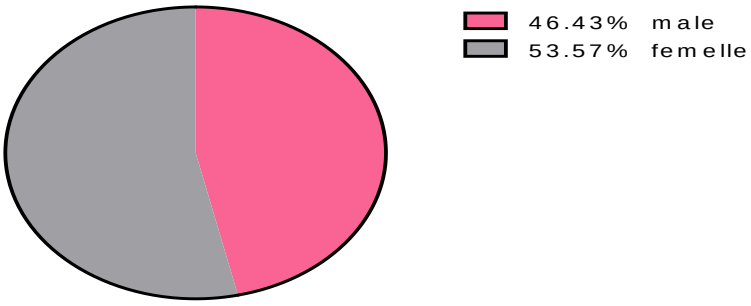


Figure 23 : répartition des patients selon le sexe

2/résultats bactériologiques :

Sur les 280 échantillons examinés La mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants sur frottis colorés à l'état frais par la méthode de Ziehl-Neelsen, s'est révélée positive pour 23 (8.21%) et 257 (97.79%) cas de négatif.

Tableau D: Résultats de la bactérioscopie à partir des expectorations

Mois	Ziehl (+)	Ziehl (-)	Total
Janvier	6 (26.08%)	68	74
février	4 (17.40%)	82	86
mars	12 (52.17%)	88	100
Avril	1 (4.35%)	19	20
Total	23 (100%)	257	280

L'échelle d'observation à cet examen microscopique en fonction du nombre de bacilles observés par champs examinés est établie comme présenté sur le Tableau D.

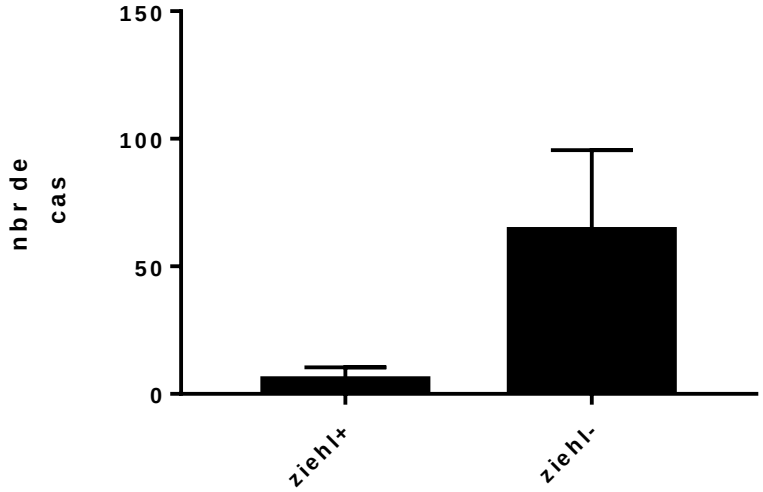


Figure 24 : nombre de cas TPM+/TPM- (janvier- avril)

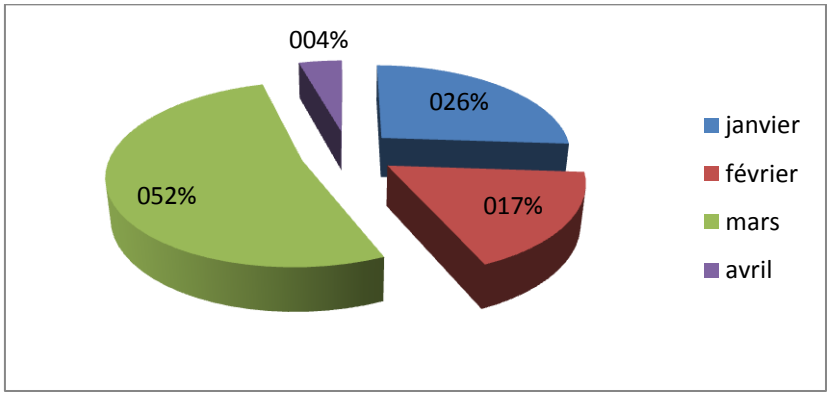


Figure 25 : Répartition des cas selon le mois

Le mois mars a été le plus représentée avec 52,17% de tuberculose pulmonaire.

Isolement et identification

1. résultats quantitatifs :

Sur les 280 échantillons examinés, le genre *Mycobacterium* a été isolé à partir de 119 expectorations (45.5 %).

Tableau E: Résultats de l'isolement du genre *Mycobacterium* à partir des expectorations

	nombre d'échantillon examinées	Total De culture (+)	Total De culture (-)
Janvier	32	7	25
Février	34	6	28
Mars	48	8	40
Avril	5	0	5
Total	119	21	98

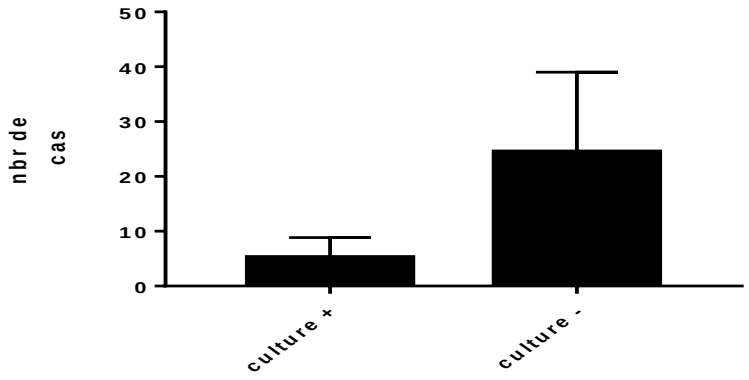


Figure 26 : Résultats de l'isolement du genre *Mycobacterium* à partir des expectorations (janvier_ mars)

La mise en culture des BAAR de l'examen direct a permis la mise en évidence de colonies du genre *Mycobactérium* dans 21 cas. Il est à noter que 108 échantillons négatifs à la coloration de Ziehl ont donné lieu à 5 des isolements positifs.

Tableau F : résultats des cultures positives et négatives à partir des Ziehl négatifs et positifs

	Culture négative	Culture positive
Ziehl négatif	108	5
Ziehl positif	0	17
Total	108	22

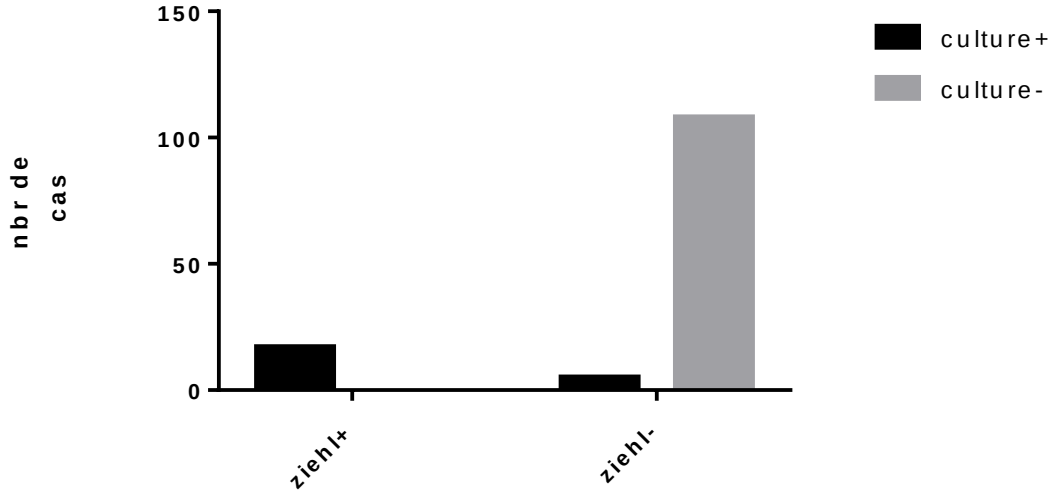


Figure 27 : nombre de cas des cultures positives et négatives à partir des Ziehl négatifs et positifs

2. Résultats qualitatifs

Les premières colonies de mycobactéries ont été obtenues dans un délai variant entre trois et six semaines. L'aspect des colonies ont été observés sur le milieu L-J rappelant celles de *M. tuberculosis*: colonies rugueuses crème-beige, végétant en chou-fleur et pouvant atteindre jusqu'à 5 à 10 mm de diamètre.

Discussion

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'importance de la tuberculose à *M. tuberculosis* chez des patients sans distinction de leur origine urbaine ou rurale. A cette fin, on s'est intéressé à l'isolement de *M. tuberculosis* à partir de ces patients par des techniques non utilisées dans les laboratoires des hôpitaux concernés par cette étude. Les résultats obtenus diffèrent en fonction de l'origine des prélèvements (par l'hôpital BOUDIAF Mohamed à Médéa, hôpital Ksar Boukhari, hôpital Beni Slimane et hôpital Berrouaghia ou a partir des patients venants suspectés d'être atteints de la tuberculose, Adressé par un médecin traitant).

L'étude que nous avons mené sur la période 1 janvier 2017 à 5 avril 2017 nous a permis de mettre en évidence de 28 cas de tuberculose pulmonaire. La répartition par mois des cas observés est respectivement de : 8 ; 7 ; 12 ; 1 patients infectés.

La tuberculose pulmonaire est plus fréquente chez le sujet de sexe féminin, dans notre série l'atteinte féminine est à l'ordre de 53.57% des cas. Alors d'autre études montrent que la totalité des patients étaient de sexe masculin (Roden et *al.,* 2004 ; Paul Guthmann et *al.*,2017 ; Rieder, 2012 ; Bell et *al.*,2003 ; Bendadda, 2003).

La tuberculose pulmonaire apparaît comme l'apanage de l'adulte jeune, dans notre étude la tranche d'âge la plus touchée était celle de 21- 40 ans, le plus jeune est âgé de 23 ans et le plus âgé de 70 ans. L'âge moyen était de 40 ans. Ce fait pourrait s'expliquer par le fait que cette tranche d'âge représente le groupe le plus active. Des études similaires montrent le même constat. (Roden et *al.,* 2004 ; Paul Guthmann et *al.*,2017 ; Rieder, 2012 ; Bell et *al.*,2003)

La mise en évidence des bacilles tuberculeux au microscope optique est facilitée par des colorations spéciales (ziehel Neelsen). Après la coloration de Ziehl, la lecture est faite par un microscope optique binoculaire. Les Bacilles apparaissent comme des fines bâtonnets rouges légèrement incurvés plus ou moins granuleux isolés par paires ou en amas se détachant nettement du fond bleu de la préparation. (Procop ,2016)

Dans notre série La coloration de Ziehl-Neelsen a permis la mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants à partir de 23 (8.21%) partir des expectorations.

Le diagnostic de la tuberculose et autres mycobactérioses repose principalement sur l'isolement en culture et l'identification du germe responsable. Cette procédure utilisée en routine est simple, facile à mettre en œuvre et peu coûteuse mais demande un minimum de 4 semaines après obtention des premières colonies sur les milieux de culture. (Thorel, 1994)

Après coloration de Ziehl et la mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants sur un milieu de Loewenstein-Jensen., la détermination de la vitesse de croissance et l'aspect des colonies, sont les deux premières étapes nécessaires à toute identification du genre et par la suite de l'espèce.

L'identification des mycobactéries était basée sur l'aspect des colonies. Les tests biochimiques et les tests sérologiques évaluant la production d'interféron gamma n'ont pas été réalisés ainsi que la recherche du génome mycobactérien par polymerase chain reaction (PCR). En effet On a rapporté 22 cas positifs du genre *Mycobacterium*

La confirmation par culture a permis d'isoler le genre *Mycobacterium* à partir de 5 prélèvements dont la coloration de Ziehl-Neelsen était négative. Ce qui illustre la sensibilité de cette technique. Ceci pourrait être du à des prélèvements paucibacillaires, une observation microscopique insuffisante (le nombre de champs examinés insuffisant), ou encore à l'hétérogénéité de la distribution des mycobactéries dans le prélèvement (Thorel, 1994; Nivin *et al.,* 1998).

En parallèle, 17 prélèvements parmi les échantillons à Ziehl positif, ont donné une culture positive et on permit d'isoler le genre *Mycobacterium*.

Quand les colonies deviennent visibles après la mise en culture, il convient de s'assurer qu'il s'agit bien de mycobactéries. Elles doivent ensuite être identifiées selon leur aspect. Les premières colonies de mycobactéries ont été obtenues dans un délai variant entre trois et six semaines. L'aspect des colonies ont été observés sur le milieu L-J. rappelant celles de *M. tuberculosis*: colonies rugueuses crème-beige, végétant en chou-fleur et pouvant atteindre jusqu'à 5 à 10 mm de diamètre. (Procop ,2016)

Tous nos patients, après confirmation microscopique sans attendre les résultats de l'isolement du genre *Mycobacterium* à partir des expectorations du diagnostic, ont bénéficié d'un traitement médical standardisé par le ministère de la santé, dans le cadre du programme national de lutte antituberculeuse selon le régime suivant :

Il consiste à la prise pendant 2 mois des antituberculeux de 1ère ligne, la rifampicine (RIF), l'isoniazide (INH), l'ethambutol (EMB) et la pyrazinamide (PZA), suivie de 4 mois avec RIF et INH seulement.

La transmission interhumaine de la tuberculose est entretenue par les sujets malades ayant une tuberculose respiratoire avec excrétion de bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Cette transmission aérienne *via* des microgouttelettes en suspension est facilitée par un certain nombre de facteurs liés à la contagiosité du patient, à la vulnérabilité des sujets contacts. Ceci entretient le cycle infectieux de cette maladie en entraînant des infections tuberculeuses

latentes (ITL) dont certaines évolueront, plus ou moins rapidement, vers une tuberculose-maladie.

Toute tuberculose pulmonaire doit être considérée comme potentiellement contagieuse et faire l'objet d'une enquête. En effet la principale stratégie pour lutter contre la tuberculose consiste à réaliser des enquêtes autour d'un cas de tuberculose maladie. Cette enquête permet d'évaluer le niveau de risque de transmission dans l'entourage afin de déterminer l'opportunité d'identifier des cas secondaires. Les investigations doivent commencer dans les premiers jours qui suivent le signalement.

Conclusion :

Malgré la découverte, au milieu du XXème siècle, des principaux antibiotiques contre *M. tuberculosis,* et l'existence d'un vaccin, le BCG, la tuberculose reste encore terriblement d'actualité avec près de deux millions de morts chaque année dans le monde. Dans notre wilaya, malgré un programme de lutte élaboré par les services concernés, les dégâts restent encore très importants. Des efforts réels et intensifs doivent être déployés afin de contrôler au maximum son expansion.

La confirmation bactériologique devient un élément essentiel pour le contrôle de la maladie. Durant ce travail, le taux d'isolement de *M.tuberculosis* est très faible (10%). Elle touche les deux sexes à un âge jeune, avec une prédominance féminine dans notre étude.

Il a été démontré dans ce travail que l'utilisation correcte et adéquate de milieux de culture appropriés, donne une grande satisfaction et permet d'isoler et d'identifier correctement l'espèce impliquée dans les infections tuberculeuses.

Dans un premier temps, La bactérioscopie est très utile pour l'orientation du travail. Elle nous permet de mettre en évidence la présence des bacilles acido-alcoolo-résistants. Toutefois, elle reste un outil de base pour l'orientation des professionnelles.

Dans un deuxième temps, on a essayé d'estimer la part de l'implication des souches de *Mycobacterium tberculosis* dans les infections tuberculeuses chez l'homme. Ceci par l'utilisation de milieux de culture usuels. Ainsi, parmi les 280 expectorations inclues à ce travail, 10% de cas positifs à la culture des germes responsables, étaient de 100 % de *M. tuberculosis,*

La bactériologie constitue la méthode de choix pour le diagnostic expérimental de certitude de la tuberculose. Elle a permis l'identification d'espèces pathogènes communes à l'homme. En fait L'utilisation de milieux de culture appropriés est un facteur déterminant dans l'identification correcte des espèces impliquées.

En conclusion, pour mieux appréhender l'importance des infections dues à *M. tuberculosis,* chez l'homme, Le plus important pour l'Algérie aujourd'hui est d'améliorer la qualité du diagnostic de la tuberculose et conviendrait de mettre en place des collaborations rapprochées entre médecins traitants et le service de contrôle de la tuberculose et les maladies respiratoires

.

Bibliographie

- ADEHOSSI, E. (2012). Maladies infectieuses tropicales. E-Pilly trop. Paris. 427 p
- Andersen, P. Doherty, T.M. (2005). The success and failure of BCG - implications for anovel tuberculosis vaccine. Nature reviews Microbiology, *3*, 656-662
- Antoun F, Véziris N (2011). Managing multidrug-resistant tuberculosis. Rev Mal Respir. 28(8):956-957.
- Arora, J. Kumar, G. Verma, A. K. Bhalla, M. Sarin ,R. Myneedu, V. P. (2015).Utility of MPT64 Antigen Detection for Rapid Confirmation of Mycobacterium tuberculosis Complex J Glob Infect Dis, 7(2), 66–69.
- Baghdadi J. E. Orlova, M. Alter, A. Ranque, B. Chentoufi , M. Lazrak, F. Archane, M. I. Casanova, J. L. Benslimane, A. Schurr, E. Abel, L. (2006). An autosomal dominant major gene confers predisposition to pulmonary tuberculosis in adults. *The Journal of experimental medicine,* 203, 1679
- Barry, C.E., 3rd, Boshoff, H.I., Dartois, V., Dick, T., Ehrt, S., Flynn, J., Schnappinger, D., Wilkinson, R.J., and Young, D. (2009). The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. Nat Rev Microbiol 7, 845-855.
- Burmester,G. R. Pezzutto, A. (1998). Atlas de poche d'immunologies. Paris. 206 p
- Cegielski, J. P. McMurray, D. N. (2004).The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*, 8, 286
- Chieppa, M. Bianchi, G. Doni, A. Prete, A. D. SIroni, A. Laskarin, G. Monti, P. Piemonti, L. Biondi, A. Mantovani, A. Introna, M. Allavena, P. (2003).Cross-linking of the mannose receptor on monocyte-derived dendritic cells activates an anti-inflammatory immunosuppressive program. *Journal of immunology*, 171, 4552
- Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF). 2004. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003). Revue des Maladies Respiratoires.20, 7S13-7S106.
- Daffé, A. (1996).Structure de l'enveloppe de Mycobacterium tuberculosis. Méd Mal Infect, 26, 891-7
- Davila, S. Hibberd, M. L. Dass, R. H. Wong, H. E. Sahiratmadja, E. Bonnard, C. Alisjahbana, B. Szeszko, J. S. Balabanova, Y. Drobniewski, F. Crevel, R. V. Vosse, E. V. Nejentsev, S. Ottenhoff, T. H. M. Seielstad, M. (2008).Genetic association and

expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis. *PLoS genetics* 4, e1000218

- Diagnostic et traitement de la tuberculose(2010). Manuel pratique Recommandations destinées au corps médical. FARES asbl
- Dooley, K. E. Chaisson, R. E. (2009).Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet infectious diseases*, 9, 737
- Dye, C. Williams, B. G. (2010). The population dynamics and control of tuberculosis. *Science*, 328, 856
- Ernst, J. D. (2012). The immunological life cycle of tuberculosis. Nature Reviews Immunology. Advance online publication, 1
- Gajalakshmi, V. Peto, R. Kanaka, T. S. Jha, P. (2003).Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*, 362, 507
- Golub, J. E. Bur, S. Cronin, W. A. Gange, S. Baruch, N. Comstock, G. W. Chaisson, R. E. (2006). Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 10(1):24-30.
- Grange, J. M. (2009).The genus Mycobacterium and the Mycobacterium tuberculosis complex. Tuberculosis a comprehensive clinical reference, 44-57
- Grzybowskis, S. Barnett, G. Styblo, K. (1975). Sujets en contact avec des cas de tuberculose pulmonaireactive. Bull. Union Int. Tub. Mal. Resp, 50, 87-104
- Jo, E. K. (2008). Mycobacterial interaction with innate receptors: TLRs, C-type lectins, and NLRs. Current Opinion in Infectious Diseases, 21, 279–286
- Kaufmann, S. H. (2001). How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature reviews.Immunology*, 1, 20
- Koul,A . Arnoult,E. Lounis,N. Guillemont,J. Andries,K. (2011). The challenge of new drug discovery for tuberculosis. Nature , 4 6 9, 4 8 3.
- LoBue, P. A. Enarson, D. A. Thoen, C. O. (2010). Tuberculosis in humans and animals. Int J Tuberc Lung Dis, 14(9), 1075–1078
- Lobue, P. Menzies, D. 2010. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. Respirology, 15, 603-622.
- Ma, Z. Lienhardt, C. McIlleron, H. Nunn, A. Wang, X. (2010*)*.Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality, 375, 2100–09

- Neyrolles, O., and Guilhot, C. (2011). Recent advances in deciphering the contribution of Mycobacterium tuberculosis lipids to pathogenesis. Tuberculosis (Edinb) 91, 187-195
- Ninet, B. Roux-Lombard, P. Schrenzel, J. Janssens, J. P. (2011). New tests for the diagnosis of tuberculosis. Revue des Maladies Respiratoires 28, 823-833
- O'Garra, A. Redford, P. S. McNab, F. W. Bloom, C. I. Wilkinson, R. J. Berry. M. P. R. (2013).The Immune Response in Tuberculosis. The annual review of Immunology, 31, 475–527
- Oms 2012OMS (2010b). Global Tuberculosis Control 2010.http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf.
- Pai,M. Mohan,A. Dheba,K. Leung, C. C. Yew,W.W. Christopher, D. J. Sharma, S. K. (2007). Lethal interaction: the colliding epidemics of tobacco and tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther, 5,* 385
- Palomino, J. C. Leão, S.C. Ritacco, V. (2007). History A global health emergency. In *Tuberculosis 2007 From basic science to patient care*. p 25-48.
- PROCOP, G. W. 2016. Laboratory diagnosis and susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis. Microbiol Spectrum, 4(6),TNMI7-0022
- Quesniaux, V.J., Nicolle, D.M., Torres, D., Kremer, L., Guerardel, Y., Nigou, J., Puzo, G., Erard, F., and Ryffel, B. (2004b).
- Riley, W. (2006). Mycobacterium tuberculosis cell envelope lipids and pathogenesis. *J. Clin. Invest,* 116,1475–1478
- Roden, A. C. Moser, M. T. Tri, D.T. Mercader, M. Kuntz, S. M. Dong, H. Hurwitz, A. A. Meckean, D. J. Celis, E. Leibovitch, B. C. Allison, J. P. kwon, E. D. (2004).Augmentation of T cell levels and responses induced by androgendeprivation. *J Immunol,* 173, 6098
- Rojas-espinosa, O. Løvik, M. (2001) *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepraemurium* infections in domestic and wild animals. *Rev. - Off. Int. Epizoo.*, 20 (1), 219-251.
- Russell, D. G. (2007). Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nature reviews. Microbiology.* 5, 39
- Sander, P., Rezwan, M., Walker, B., Rampini, S.K., Kroppenstedt, R.M., Ehlers, S., Keller, C., Keeble, J.R., Hagemeier, M.,Colston, M.J., et al. (2004). Lipoprotein

processing is required for virulence of Mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol 52, 1543-1552.

- Seijeoung, K. (2001). Gender and tuberculosis among inmates. Thesis (Ph.D). University of Illinois. Chicago Health Sciences Center. 128p.
- Smith, I. (2003).*Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, 16, 30893-8512
- Tailleux, L. Schwartz, O. Herrmann, J. L. Pivert, E. Jackson, M. Amara, A. Legres, L. Dreher, D. Nicod, L. P. Jean Claude Gluckman, J. C. Lagrange, P. H. Gicquel, B. Neyrolles, O. (2003). DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells. *The Journal of experimental medicine*, 197, 121
- Toll-like receptor 2 (TLR2)-dependent-positive and TLR2-independent-negative regulation of proinflammatory cytokines by mycobacterial lipomannans. J Immunol 172, 4425-4434.
- TUBERCULOSIS. WHO Global Tuberculosis Report 2015. http://www.who.int/tb/Global_TB_Facts.pdf?ua=1
- Wang, M. Xu, G. Lü, L. Xu, K. Chen, Y. Pan, H. Burstrom, B. Burstrom, K Wang, J. (2016). Genetic polymorphisms of IL-17A, IL-17F, TLR4 and miR-146ain association with the risk of pulmonary tuberculosis. Scientific Reports, 6, 28586
- Williams, A. Reljik, R. Naylor, I. Clark, S. O. Diaz, G. F. Singh, M. challacombe, S. Marsh, P. D. Ivanyi, j. (2004). Passive protection with immunoglobulin A antibodies against tuberculous early infection of the lungs. *Immunology*, 111, 328
- Zaridze, D. Brennan, P. Boreham, J. Boroda, A. Karpov, R. Lazarev, A. Konobeevskaya, I. Igitov, V. Terechova, T . Boffetta, P. Peto, R.(2009) Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet*, 373, 2201

Annexe :

le nombre	la date	origines des prélèvements	âge	Sexe F/H
1	1/1/2017	Médéa	/	F
2	1/1/2017	Médéa	/	F
3	2/1/2017	EPH Médéa	/	F
4	2/1/2017	EPH Médéa	/	F
5	2/1/2017	EPH Ksar boukhari	76	F
6	3/1/2017	Médéa	/	F
7	3/2/2017	Médéa	/	F
8	3/1/2017	Médéa	/	F
9	3/1/2017	Ouzra	40	F
10	3/1/2017	Robaia	63	M
11	3/1/2017	EPH médéa	70	M
12	3/1/2017	EPH médéa	/	F
13	4/1/2017	Ould messoud	/	F
14	4/1/2017	EPH médéa	05	M
15	4/1/2017	EPH médéa		F
16	5/1/2017	Ouamri		H
17	5/1/2017	Berouagie		H
18	5/1/2017	Berouagie	33	F
19	5/1/2017	Médéa		F
20	5/1/2017	Médéa		H
21	5/1/2017	EPH Médéa	40	H
22	8/1/2017	Médéa	06	Enfant
23	8/1/2017	Médéa	37	F
24	8/1/2017	EPH Médéa	30	F
25	8/1/2017	EPH Médéa		F
26	8/1/2017	EPH Médéa		F
27	8/1/2017	EPH ksar boukhari		M
28	9/1/2017	Médéa		F
29	9/1/2017	Médéa		M
30	9/1/2017	Médéa		F
31	9/1/2017	EPH Médéa	16	F
32	10/1/2017	Médéa	67	F
33	10/1/2017	Ain ousara	29	F
34	10/1/2017	Médéa	26	M
35	10/1/2017	Omaria	60	M
36	10/1/2017	Beroughia	26	F
37	10/1/2017	EPH benisliman	13	Enfant
38	11/1/2017	Beoughia		F
39	11/1/2017	Médéa	69	M
40	11/1/2017	Benchikaw		F
41	11/1/2017	Beoughia	23	M
42	11/1/2017	EPH médéa		Enfant
43	12/1/2017	EPH médéa	27	F
44	12/1/2017	EPH médéa		M

45	12/1/2017	EPH médéa		M
46	16/1/2017	EPH médéa	30	F
47	16/1/2017	EPH médéa		M
48	16/1/2017	EPH médéa	27	F
49	17/1/2017	Médéa		M
50	17/1/2017	EPH Médéa	12	Enfant
51	18/1/2017	Médéa	39	F
52	18/1/2017	Ouzra	45	F
53	19/1/2017	Berouaghia		M
54	19/1/2017	Médéa		F
55	19/1/2017	Médéa	69	M
56	19/1/2017	Médéa	58	F
57	19/1/2017	EPH Médéa		M
58	19/1/2017	EPH Médéa	05	Enfant
59	22/1/2017	Médéa	28	M
60	22/1/2017	Ourghla	23	M
61	24/1/2017	Bouchrahil	50	M
62	24/1/2017	EPH Médéa	62	F
63	25/1/2017	Ouazra	22	M
64	25/1/2017	EPH Médéa	70	M
65	25/1/2017	EPH Médéa		M
66	25/1/2017	EPH Médéa	77	F
67	27/1/2017	EPH Médéa	18	F
68	29/1/2017	EPH berouaghia	68	F
69	29/1/2017	Médéa	53	M
70	29/1/2017	Médéa		M
71	29/1/2017	Médéa		F
72	31/1/2017	Médéa	43	F
73	31/1/2017	EPH Médéa		M
74	31/1/2017	Berouaghia	43	F
75	1/2/2017	Berouaghia	25	F
76	1/2/2017	Médéa	83	M
77	1/2/2017	Médéa		M
78	1/2/2017	Médéa		M
79	1/2/2017	Souaghi	70	F
80	1/2/2017	Berouaghia	58	F
81	1/2/2017	EPH Médéa		F
82	1/2/2017	EPH Médéa	32	M
83	2/2/2017	Médéa	13	Enfant
84	2/2/2017	EPH Médéa		F
85	2/2/2017	Médéa		F
86	2/2/2017	Médéa		M
87	2/2/2017	Médéa		F
88	5/2/2017	Médéa	25	F
89	5/2/2017	Médéa		M
90	5/2/2017	Médéa		M
91	5/2/2017	Médéa		M
92	5/2/2017	Médéa		M

93	6/2/2017	Ouazra	14	F
94	6/2/2017	Médéa	26	M
95	6/2/2017	EPH Médéa	72	M
96	6/2/2017	Médéa		M
97	6/2/2017	EPH Médéa	49	F
98	6/2/2017	EPH Médéa		F
99	6/2/2017	Médéa	20	M
100	7/2/2017	Tamazghida	75	M
101	7/2/2017	Médéa	76	F
102	7/2/2017	Berouaghia	40	F
103	7/2/2017	Berouaghia	55	F
104	8/2/2017	Médéa		F
105	8/2/2017	Ouzra	85	F
106	8/2/2017	Benisliman	32	F
107	8/2/2017	Médéa	65	F
108	8/2/2017	Berouaghia	22	F
109	8/2/2017	Médéa	44	F
110	8/2/2017	Médéa	58	F
111	8/2/2017	Berouaghia		M
112	8/2/2017	Berouaghia		M
113	9/2/2017	Médéa	24	F
114	9/2/2017	EPH Médéa		F
115	9/2/2017	EPH Médéa		F
116	9/2/2017	EPH Médéa	83	M
117	9/2/2017	EPH Médéa		M
118	9/2/2017	EPH Berouaghia	60	F
119	9/2/2017	Médéa		F
120	9/2/2017	EPH Berouaghia	58	F
121	13/2/2017	Berouaghia	16	F
122	13/2/2017	Médéa	68	F
123	13/2/2017	Médéa	26	M
124	14/2/2017	Berouaghia	57	M
125	14/2/2017	Médéa	21	M
126	14/2/2017	Berouaghia		M
127	14/2/2017	Médéa		M
128	14/2/2017	Médéa	23	F
129	14/2/2017	Médéa	62	M
130	14/2/2017	Médéa	26	F
131	14/2/2017	EPH Berouaghia	30	M
132	14/2/2017	EPH Médéa	17	F
133	15/2/2017	Ouamri	35	M
134	15/2/2017	Berouaghia	31	F
135	15/2/2017	Médéa		F
136	15/2/2017	EPH Médéa	37	M
137	16/2/2017	EPH benisliman	30	F
138	16/2/2017	Médéa		F
139	16/2/2017	EPH Médéa	81	M
140	19/2/2017	EPH ksar boukhari	50	F

141	19/2/2017	EPH Médéa	12	Enfant
142	20/2/2017	Médéa	85	F
143	20/2/2017	Drae samar	34	F
144	20/2/2017	EPH Médéa	20	F
145	20/2/2017	Médéa	59	F
146	20/2/2017	Médéa	33	F
147	21/2/2017	Berouaghia	63	M
148	21/2/2017	EPH Médéa	17	F
149	22/2/2017	EPH Médéa		M
150	22/2/2017	EPH Médéa		F
151	23/2/2017	Médéa	53	F
152	26/2/2017	Médéa	40	F
153	26/2/2017	EPH Médéa	50	M
154	26/2/2017	Médéa	86	F
155	26/2/2017	Médéa		F
156	26/2/2017	Berouaghia	33	F
157	28/2/2017	Médéa	22	F
158	28/2/2017	Médéa	74	F
159	28/2/2017	EPH Médéa	58	M
160	28/2/2017	EPH Médéa	46	F
161	1/3/2017	EPH Médéa	42	F
162	1/3/2017	Médéa		F
163	1/3/2017	Médéa	63	F
164	1/3/2017	Médéa	40	F
165	1/3/2017	Médéa		M
166	1/3/2017	Ouazra	21	F
167	1/3/2017	EPH Médéa		F
168	2/3/2017	EPH Médéa	75	M
169	2/3/2017	Benchicaw	82	M
170	2/3/2017	Médéa	39	F
171	5/3/2017	Médéa	43	F
172	5/3/2017	Médéa	21	F
173	5/3/2017	EPH Médéa		F
174	5/3/2017	EPH Médéa	37	F
175	5/3/2017	Médéa	40	M
176	6/3/2017	Benchicaw	37	M
177	6/3/2017	Médéa	45	M
178	6/3/2017	Médéa	80	F
179	6/3/2017	EPH Beni sliman	80	M
180	6/3/2017	Médéa		F
181	6/3/2017	EPH Médéa		M
182	6/3/2017	EPH Médéa	51	F
183	7/3/2017	Médéa	24	M
184	7/3/2017	Médéa	56	F
185	7/3/2017	Berouaghia	65	M
186	7/3/2017	Chahbounia	68	M
187	7/3/2017	Médéa	54	M
188	7/3/2017	EPH Médéa	27	M

189	7/3/2017	EPH Beni sliman	50	M
190	8/3/2017	Médéa		F
191	8/3/2017	Harbil	79	F
192	8/3/2017	Ouazra		F
193	8/3/2017	Médéa	26	M
194	8/3/2017	EPH Beni sliman	35	F
195	9/3/2017	Médéa	29	M
196	9/3/2017	EPH Beni sliman		F
197	9/3/2017	Médéa	61	F
198	12/3/2017	Médéa		F
199	12/3/2017	Médéa	36	F
200	12/3/2017	EPH Médéa		F
201	12/3/2017	EPH Médéa	47	M
202	12/3/2017	Médéa	80	M
203	12/3/2017	Médéa	91	F
204	14/3/2017	Bouaichoune	37	M
205	14/3/2017	EPH Médéa	54	M
206	14/3/2017	EPH Médéa	25	M
207	14/3/2017	EPH Berouaghia	80	M
208	15/3/2017	EPH Beni sliman	83	F
209	15/3/2017	EPH Boufarik	57	M
210	15/3/2017	Médéa	33	M
211	15/3/2017	Ouamri		F
212	15/3/2017	Ouamri	85	M
213	15/3/2017	EPH Médéa		M
214	15/3/2017	Médéa	40	M
215	15/3/2017	Médéa	47	M
216	15/3/2017	Benchicaw	81	M
217	15/3/2017	Médéa	20	M
218	18/3/2017	Djouab	49	F
219	15/3/2017	Médéa		F
220	15/3/2017	Médéa	27	M
221	15/3/2017	Médéa	42	F
222	15/3/2017	EPH Médéa	82	M
223	15/3/2017	EPH Médéa		M
224	20/3/2017	EPH Beni sliman	35	F
225	20/3/2017	Médéa	75	F
226	20/3/2017	Médéa	83	F
227	20/3/2017	EPH Médéa	1	Enfant
228	21/3/2017	Médéa		M
229	21/3/2017	Médéa	57	F
230	21/3/2017	Médéa	28	M
231	21/3/2017	Beni sliman	44	F
232	21/3/2017	Médéa		M
233	21/3/2017	Médéa		M
234	21/3/2017	Ouazra	61	F
235	22/3/2017	Berouaghia		M
236	22/3/2017	EPH Beni sliman	41	F

237	22/3/2017	EPH Médéa	64	M
238	22/3/2017	Médéa		M
239	23/3/2017	Médéa		M
240	23/3/2017	EPH Beni sliman		M
241	26/3/2017	Médéa		F
242	26/3/2017	EPH Beni sliman	33	F
243	26/3/2017	Médéa	60	F
244	26/3/2017	Médéa	93	M
245	26/3/2017	Beni sliman		F
246	27/3/2017	Médéa		F
247	27/3/2017	Médéa	73	F
248	27/3/2017	EPH Médéa	5	Enfant
249	27/3/2017	EPH Beni sliman		M
250	27/3/2017	Médéa		M
251	28/3/2017	EPH Médéa	47	M
252	28/3/2017	Berouaghia	70	F
253	28/3/2017	EPH Médéa	75	M
254	28/3/2017	EPH Beni sliman	66	F
255	29/3/2017	Médéa		M
256	30/3/2017	EPH Beni sliman		F
257	30/3/2017	Médéa		M
258	30/3/2017	EPH Médéa	74	F
259	30/3/2017	EPH Médéa	42	F
260	30/3/2017	EPH Médéa		M
261	2/4/2017	EPH Beni sliman	23	M
262	2/4/2017	EPH Beni sliman		F
263	2/4/2017	EPH Beni sliman		F
264	2/4/2017	Médéa	25	F
265	2/4/2017	EPH Médéa	57	M
266	2/4/2017	Médéa	51	F
267	2/4/2017	EPH Médéa	57	M
268	2/4/2017	Médéa	73	F
269	3/4/2017	Médéa	45	M
270	3/4/2017	Médéa		F
271	3/4/2017	Beni sliman	90	M
272	3/4/2017	Médéa		M
273	3/4/2017	EPH Médéa	80	F
274	3/4/2017	EPH Beni sliman		F
275	3/4/2017	EPH Beni sliman		F
276	4/4/2017	Médéa		F
277	4/4/2017	Médéa	53	F
278	4/4/2017	Médéa		M
279	5/4/2017	Ouamri	85	F
280	5/4/2017	Hannacha	39	F

Tableau A : le nombre, les dates et les origines des prélèvements des expectorations